

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201890318 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.08.31(22) Дата подачи заявки
2016.07.15(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)(54) СОЕДИНЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОГО ПИРАЗОЛО[1,5-a]ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ RET КИНАЗЫ

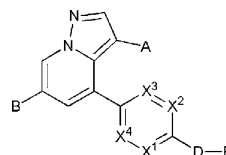
(31) 62/193,448; 62/274,018

(32) 2015.07.16; 2015.12.31

(33) US

(86) PCT/US2016/042576

(87) WO 2017/011776 2017.01.19

(71) Заявитель:
АРРЭЙ БАЙОФАРМА ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Эндрюс Стивен В., Блейк Джеймс
Ф., Чикарелли Марк Дж., Голос
Адам, Хаас Джулия, Цзян Юйтун,
Колаковски Габриэль Р. (US)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)(57) В изобретении предлагаются соединения об-
щей формулы I

I

их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли или сольваты, где A, B, D, E, X¹, X², X³ и X⁴ имеют значения, приведенные в описании изобретения, которые являются ингибиторами RET киназы и могут применяться при лечении и предотвращении заболеваний, при лечении которых может применяться ингибитор RET киназы, в том числе заболеваний или нарушений, опосредованных RET киназой.

A1

201890318

201890318

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-547800ЕА/032

СОЕДИНЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОГО ПИРАЗОЛО[1,5-А]ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ RET КИНАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Эта заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/193448, зарегистрированной 16 июля 2015 года, и предварительной заявки на патент США № 62/274018, зарегистрированной 31 декабря 2015 года, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые обладают ингибирующим действием в отношении реаранжированной в процессе трансфекции (RET) киназы, к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, к методам получения этих соединений и к применению этих соединений в терапии. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям замещенного пиразоло[1,5-а]пиридина, применяемым для лечения и предотвращения заболеваний, которые могут быть подвергнуты лечению с помощью ингибитора RET киназы, в том числе заболеваний и расстройств, связанных с RET.

[0003] RET представляет собой однопроводной трансмембранный рецептор, принадлежащий к суперсемейству тирозинкиназы, который необходим для нормального развития, созревания и функционирования различных типов тканей и клеток (Mulligan, л. М., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186). Внеклеточная часть RET киназы содержит четыре кальций-зависимых кадгерин-подобных дубликации, вовлеченных в связывание лигандов, и околосмембранную богатую цистеином область, необходимую для правильного фолдинга RET внеклеточного домена, в то время как цитоплазматический часть рецептора включает два субдомена тирозинкиназы.

[0004] Активация сигнального пути RET опосредуется путем связывания группы растворимых белков семейства лигандов (GFL) нейротрофного фактора из глиальных клеток (GDNF), которые также включают нейротурин (NTRN), артемин (ARTN) и персефин (PSPN)

(Arighi et al., Cytokine Growth Factor Rev., 2005, 16, 441-67). В отличие от других рецепторов тирозинкиназ, RET непосредственно не связывает GFL и требует дополнительного корецептора, то есть, одного из четырех представителей семейства рецептора- α (GFR α) семейства GDNF, который привязан к поверхности клеток за счет связи из гликозилфосфатидилинозита. Представители семейств GFL и GFR α образуют бинарные комплексы, которые, в свою очередь, связывают RET и рекрутируют ее в богатые холестерином субдомены мембран, которые известны как липидные рафты, где RET происходит активация сигнального пути RET.

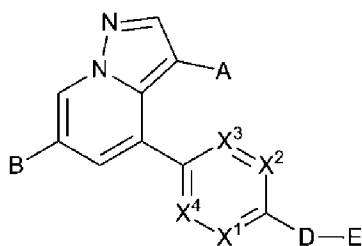
[0005] После связывания комплекса лиганд-корецептор, димеризация RET и аутофосфорилирование на внутриклеточных тирозиновых остатках рекрутируют адаптер и белки сигнального пути для стимуляции множественных нижележащих путей. Связывание адаптерного белка с этими местами стыковки вызывает активацию сигнальных путей Ras-MAPK и PI3K-Akt/mTOR или рекрутмент семейства CBL убиквитин-лигаз, которые участвуют в даун-регуляции RET функций, опосредованных RET.

[0006] Аберрантная экспрессия и/или активность RET обнаружена при различных типах рака и нарушениях работы желудочно-кишечного тракта, таких как синдром раздраженного кишечника (IBS).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] К настоящему времени обнаружено, что соединения замещенного пиразоло[1,5-а]пиридина являются ингибиторами RET киназы и могут применяться для лечения заболеваний, таких как пролиферативные заболевания, включая раковые заболевания.

[0008] Соответственно, в изобретении предлагается соединение общей формулы I:



I

[0009] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где А, В, D, Е, X¹, X², X³ и X⁴ определены в изобретении.

[0010] Кроме того, в изобретении предлагается фармацевтическая композиция, включающая соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0011] Кроме того, в изобретении предлагается способ ингибирования клеточной пролиферации, *in vitro* или *in vivo*, где способ включает контактирование клетки с эффективным количеством определенного в изобретении соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции.

[0012] Кроме того, в изобретении предлагается способ лечения RET-связанного заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в таком лечении, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества определенного в изобретении соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции.

[0013] Кроме того, в изобретении предлагается способ лечения рака и/или ингибирования метастазирования, связанного с конкретным видом рака, у пациента, нуждающегося в таком лечении, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества определенного в изобретении соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции.

[0014] Кроме того, в изобретении предлагается способ лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) и/или боли, связанной с IBS, у пациента, нуждающегося в таком лечении, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества определенного в изобретении соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции.

[0015] Кроме того, предлагается способ проведения поддерживающего лечения пациента, страдающего раком, включающий предотвращение или уменьшение возникновения нарушений работы

желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, связанных с лечением, включающим химиотерапевтическое лечение, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества определенного в изобретении соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции.

[0016] Кроме того, в изобретении предлагается соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его фармацевтическая композиция, определенные в изобретении, для применения в терапии.

[0017] Кроме того, в изобретении предлагается соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его фармацевтическая композиция, определенные в изобретении, для применения при лечении рака и/или ингибирования метастазирования, связанного с конкретным видом рака.

[0018] Кроме того, в изобретении предлагается соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его фармацевтическая композиция, определенные в изобретении, для применения при лечении синдрома раздраженного кишечника (IBS) или боли, связанной с IBS.

[0019] Кроме того, предлагается соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его фармацевтическая композиция, определенный в изобретении, для применения при проведении поддерживающего лечения у больного, страдающего раком, включающего предотвращение или уменьшение возникновения нарушений работы желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, связанных с лечением, включающим химиотерапевтическое лечение.

[0020] Кроме того, в изобретении предлагается соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения при ингибировании активности RET киназы.

[0021] Кроме того, в изобретении предлагается соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его фармацевтическая композиция, определенные в изобретении, для применения при лечении RET-связанного заболевания или нарушения.

[0022] Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в изобретении, при приготовлении лекарственного препарата для лечения рака и/или ингибирования метастазирования, связанного с конкретным видом рака.

[0023] Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в изобретении, при приготовлении лекарственного препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) или боли, связанной с IBS.

[0024] Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в изобретении, при приготовлении лекарственного препарата для проведения поддерживающего лечения поддерживающего лечения у больного, страдающего раком, включающего предотвращение или уменьшение возникновения нарушений работы желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, связанных с лечением, включающим химиотерапевтическое лечение.

[0025] Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в изобретении, при приготовлении лекарственного препарата для ингибирования активности RET киназы.

[0026] Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в изобретении, при приготовлении лекарственного препарата для лечения RET-связанного заболевания или нарушения.

[0027] Кроме того, в изобретении предлагается способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает (a) определение, связан ли рак с дисрегуляцией RET гена, RET киназы или экспрессии или активности или уровня любого из них (например, RET-связанный рак); и (b) если определяется, что рак связан с дисрегуляцией RET гена, RET киназы или экспрессии или активности или уровня любого из них (например, RET-связанный рак), то включает введение пациенту терапевтически

активного количества соединения общей формулы I его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции.

[0028] Кроме того, в изобретении предлагается фармацевтическая комбинация для лечения рака (например, RET-связанного рака, такого как RET-связанный рак, имеющий одну или более мутаций, резистентных к ингибитору RET) у пациента, нуждающегося в этом, которая включает (a) соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) дополнительное терапевтическое средство и (c) необязательно, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, где соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное терапевтическое средство приготавливают в виде отдельных композиций или доз для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, где количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства вместе являются эффективными при лечении рака. Кроме того, в изобретении предлагается фармацевтическая композиция, включающая такую комбинацию. Кроме того, в изобретении предлагается применение такой комбинации для приготовления лекарственного препарата для лечения рака. Кроме того, в изобретении предлагается производимая для продажи упаковка или продукт, включающие такую комбинацию, как комбинированный препарат для одновременного, раздельного или последовательного применения; и для применения в способе лечения рака у пациента, нуждающегося в этом.

[0029] Кроме того, в изобретении предлагается способ реверсии или предотвращения приобретенной резистентности к противораковому лекарственному средству, включающий введение терапевтически активного количества соединения общей формулы I или фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, подвергающемуся риску развития или имеющему приобретенную резистентность к противораковому лекарственному средству. В некоторых вариантах осуществления, пациенту вводят дозу противоракового лекарственного средства (например, практически в

то же самое время, когда вводят пациенту дозу соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата).

[0030] Кроме того, в изобретении предлагается способ отсрочки и/или предотвращения развития резистентности рака к противораковому лекарственному средству у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата до, во время или после введения эффективного количества противоракового лекарственного средства.

[0031] Кроме того, в изобретении предлагается способ лечения индивидуума, страдающего раком, который имеет повышенную вероятность развития резистентности к противораковому лекарственному средству, включающий параллельное введение индивидууму (a) эффективного количества соединения общей формулы I и (b) эффективного количества противоракового средства.

[0032] Кроме того, предлагаются способы лечения индивидуума с RET-зависимым раком, который имеет одну или более мутаций, резистентных к ингибитору RET, которые повышают резистентность рака к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом (например, замещение в положение 804 аминокислоты, например, V804M, V804L или V804E), которые включают введение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата до, во время или после введения другого противоракового лекарственного средства (например, ингибитора RET киназы, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом).

[0033] Кроме того, предлагаются способы лечения индивидуума, страдающего RET-связанным раком, которые включают введение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата до, во время или после введения другого противоракового лекарственного средства (например, ингибитора RET киназы, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом).

[0034] Кроме того, в изобретении предлагается способ

лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает (a) определение, связан ли IBS с дисрегуляцией RET гена, RET киназы или экспрессии или активности или уровня любого из них; и (b) если определяется, что IBS связан с дисрегуляцией RET гена, RET киназы или экспрессии или активности или уровня любого из них (например, RET-связанный рак), то включает введение пациенту терапевтически активного количества соединения общей формулы I его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции.

[0035] Кроме того, в изобретении предлагается фармацевтическая комбинация для лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) у пациента, нуждающегося в этом, которая включает (a) соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) дополнительное терапевтическое средство и (c) необязательно, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения IBS, где количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства вместе являются эффективными при лечении IBS. Кроме того, в изобретении предлагается фармацевтическая композиция, включающая такую комбинацию. Кроме того, в изобретении предлагается применение такой комбинации для приготовления лекарственного препарата для IBS. Кроме того, в изобретении предлагается производимая для продажи упаковка или продукт, включающие такую комбинацию, как комбинированный препарат для одновременного, раздельного или последовательного применения; и для применения в способе лечения IBS у пациента, нуждающегося в этом.

[0036] Кроме того, в изобретении предлагается метод получения соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0037] Кроме того, в изобретении предлагается соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, получаемые методом синтеза соединения, определяемого в

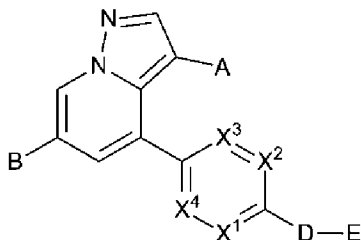
изобретении.

[0038] Если не определено иначе, то все используемые в изобретении технические и научные термины имеют такое же значение, как термины, являющиеся общепринятыми для любого обычного специалиста в области, к которой относится изобретение. В изобретении описываются методы и материалы для использования в настоящем изобретении; могут быть также использованы и другие подходящие известные методы и материалы. Материалы, методы и примеры являются только иллюстрациями и не ограничивают объем изобретения. Содержание всех публикаций, патентных заявок, патентов, последовательностей, баз данных и других и литературных источников включено в настоящее изобретение путем ссылки на них. В случае возникновения противоречий, приоритет должно иметь описание настоящего изобретения, включая определения.

[0039] Другие характерные признаки и преимущества изобретения будут очевидны из приведенных далее подробного описания и фигур, и из пунктов формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0040] Изобретение предлагает соединение общей формулы I:



I

[0041] или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где

[0042] X^1 представляет собой CH , SCH_3 , CF , CCl или N ;

[0043] X^2 представляет собой CH , CF или N ;

[0044] X^3 представляет собой CH , CF или N ;

[0045] X^4 представляет собой CH , CF или N ;

[0046] где ноль, один или два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N ;

[0047] A представляет собой H , Cl , CN , Br , CH_3 , CH_2CH_3 или циклопропил;

[0048] В представляет собой hetAr^1 ;

[0049] hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксигC1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила, (R^aR^bN)C(=O)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкила, hetCys^a и 4-метоксибензила;

[0050] R^a и R^b представляют собой независимо H или C1-C6 алкил;

[0051] hetCys^a представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено галогеном, C1-C6 алкилом, фторC1-C6 алкилом, дифторC1-C6 алкилом, трифторC1-C6 алкилом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкилом, ди(C1-C3 алкил)NCH₂C(=O), (C1-C6 алкокси)C(=O) или (C1-C6 алкокси)CH₂C(=O);

[0052] D представляет собой hetCys^1 , hetCys^2 , hetCys^3 или hetCys^9 ;

[0053] hetCys^1 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов, выбранных из N и O, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3 алкила и OH, или указанное гетероциклическое кольцо замещено C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или указанное гетероциклическое кольцо замещено оксогруппой;

[0054] hetCys^2 представляет собой 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C1-C3 алкила;

[0055] hetCyc^3 представляет собой 7-11 членное гетероспироциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом;

[0056] hetCyc^9 представляет собой конденсированное 9-10 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых атомов азота и необязательно замещенное с помощью оксо;

[0057] E представляет собой

[0058] (a) водород,

[0059] (b) OH,

[0060] (c) $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил;

[0061] (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[0062] (e) гидроксис C1-C6 алкил-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[0063] (f) C1-C6 алкокси, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[0064] (g) гидроксис(C1-C6 алкокси), необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[0065] (h) (C1-C6 алкокси)гидроксис C1-C6 алкил-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[0066] (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[0067] (j) (гидроксис C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[0068] (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

[0069] (l) (C1-C6 алкокси)(C1-C6 алкил)C(=O)-,

[0070] (m) HC(=O)-,

[0071] (n) Cyc^1 ,

[0072] (o) $\text{Cyc}^1\text{C}(=\text{O})-$,

[0073] (p) $\text{Cyc}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, фтора, C1-C3 алкокси и $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}-$, где R^c и R^d представляют собой независимо H или C1-C6

алкил,

[0074] (q) hetCyc^4 ,

[0075] (r) $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$,

[0076] (s) $\text{hetCyc}^4(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$,

[0077] (t) $(\text{hetCyc}^4)\text{C}(=\text{O})\text{C1-C2 алкил}-$,

[0078] (u) $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,

[0079] (v) Ar^2 ,

[0080] (w) $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})-$,

[0081] (x) $\text{Ar}^2\text{C1-C6 алкил}-$,

[0082] (y) $(\text{Ar}^2)\text{гидрокси C2-C6 алкил}-$,

[0083] (z) $\text{Ar}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,

[0084] (aa) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$,

[0085] (bb) $(\text{hetAr}^2)\text{гидроксиC2-C6 алкил}-$,

[0086] (cc) $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,

[0087] (dd) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$,

[0088] (ee) $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена фенилом,

[0089] (ff) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{C1-C2 алкил}-$,

[0090] (gg) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{NH}-$,

[0091] (hh) $\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$,

[0092] (ii) $(\text{C1-C6 алкил})\text{SO}_2-$,

- [0093] (jj) (C3-C6 циклоалкил)CH₂SO₂-,
- [0094] (kk) hetCyc⁵-SO₂-,
- [0095] (ll) R⁴R⁵NSO₂-,
- [0096] (mm) R⁶C(=O)NH-,
- [0097] (nn) hetCyc⁶;
- [0098] (oo) hetAr²C1-C6 алкил-,
- [0099] (pp) (hetCyc⁴)C1-C6 алкил-,
- [00100] (qq) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, где указанная алкоксильная часть необязательно замещена с помощью 1-3 атомов фтора,
- [00101] (rr) (C3-C6 циклоалкокси)C1-C6 алкил-,
- [00102] (ss) (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил-, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью 1-2 атомов фтора,
- [00103] (tt) (R^gR^hN)C1-C6 алкил-, где R^g и R^h представляют собой независимо H или C1-C6 алкил,
- [00104] (uu) Ar²-O-,
- [00105] (vv) (C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкил-,
- [00106] (ww) (C1-C6 алкокси)C(=O)NHC1-C6 алкил-,
- [00107] (xx) (C3-C6 циклоалкокси)C(=O)-,
- [00108] (yy) (C3-C6 циклоалкил)SO₂-, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью C1-C6 алкила,
- [00109] (zz) Ar⁴CH₂OC(=O)-,
- [00110] (aaa) (N-(C1-C3 алкил)пиридинонил)C1-C3 алкил-, и
- [00111] (bbb) (Ar⁴SO₂)C1-C6 алкил-;
- [00112] Cys¹ представляет собой C3-C6 циклоалкил, где (a) циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C1-C6 алкокси, CN, гидроксис1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила и C1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора, или (b) циклоалкил замещен фенилом, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF, или (c) циклоалкил замещен 5-6 членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF₃;

[00113] Ar² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, CN, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и RⁱR^jN- где Rⁱ и R^j представляют собой независимо H и C1-C6 алкил;

[00114] hetAr² представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксигC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN и R'R''N-, где R' и R'' представляют собой независимо H или C1-C3 алкил;

[00115] hetCyc⁴ представляет собой (a) 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанный атом S необязательно окислен до SO₂, (b) 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, (c) 6-12 членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное с помощью 1-2 C1-C6 алкильных заместителей, или (d) 7-10 членное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где каждое из гетероциклических колец необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкил)C(=O)-, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых

гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси;

[00116] hetCyc^5 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N;

[00117] hetCyc^6 представляет собой 5 членное гетероциклическое кольцо, имеющее один или два кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где кольцо замещено с помощью оксо, и где кольцо дополнительно необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH и C1-C6 алкила;

[00118] R^1 представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил;

[00119] R^2 представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), Cyc^3 , гидроксис C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), hetCyc^7 , Ar^3 , $\text{Ar}^3\text{C1-C3}$ алкил-, гидроксис C1-C6 алкокси или (C3-C6 циклоалкил)CH₂O-;

[00120] Cyc^3 представляет собой 3-6 членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкокси, OH и галогена;

[00121] hetCyc^7 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, где кольцо необязательно замещено C1-C6 алкилом;

[00122] Ar^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила и трифторC1-C3 алкила;

[00123] R^4 и R^5 представляют собой независимо H или C1-C6 алкил;

[00124] R^6 представляет собой C1-C6 алкил, гидроксис C1-C6

алкил, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, фенил или hetCyc⁸;

[00125] hetCyc⁸ представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено C1-C6 алкилом; и

[00126] Ar⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного или более атомов галогенов.

[00127] Используемая в изобретении существительное в форме единственного числа обозначает одно или более из указанных существительных. Например, фраза "клетка" обозначает "одну или более клеток".

[00128] В случае использования в изобретении сложных химических названий, название замещающей группы обычно ставят перед названием группы, к которой она присоединена. Например, метоксиэтильная группа включает основную этильную цепь с метоксильным заместителем.

[00129] Термин "галоген" обозначает -F (иногда называемый в изобретении "фтором" или "атомами фтора"), -Cl, -Br и -I.

[00130] Используемый в изобретении термин "азациклическое кольцо" относится к насыщенному гетероциклическому кольцу, имеющему кольцевой атом азота.

[00131] Используемые в изобретении термины "C1-C3 алкил" и "C1-C6 алкил" относятся к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от одного до трех или от одного до шести углеродных атомов, соответственно. Примеры включают, но этим не ограничивая, метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, изобутил, вторбутил, третбутил, 2-метил-2-пропил, пентил и гексил.

[00132] Используемые в изобретении термины "C1-C3 алкокси", "C1-C4 алкокси" и "C1-C6 алкокси" относятся к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным алкоксильным радикалам, содержащим от одного до трех, от одного до четырех или от одного до шести углеродных атомов, соответственно, где радикал расположен на атоме кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутокси.

[00133] Используемый в изобретении термин "фторC1-C6 алкил" относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, где один из атомов водорода замещен атомом фтора. Примеры включают фторметил, 3-фторпропил и 2-фторэтил.

[00134] Используемый в изобретении термин "дифторC1-C6 алкил" относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, где два из атомов водорода замещены атомом фтора. Примеры включают диформетил, 2,2-дифторэтил и 1,3-дифторпроп-2-ил.

[00135] Используемый в изобретении термин "трифторC1-C6 алкил" относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, где три из атомов водорода замещены атомом фтора. Примеры включают триформетил, 2,2,2-трифторэтил и 3,3,3-трифторпропил.

[00136] Используемый в изобретении термин "(C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил" относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, где один из углеродных атомов замещен (C1-C6 алкокси) группой, определенной в изобретении. Примеры включают метоксиметил (CH_3OCH_2-) и метоксиэтил ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$).

[00137] Используемый в изобретении термин "гидроксисC1-C6 алкил" относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным алкильным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, где один из углеродных атомов замещен гидроксильной группой.

[00138] Используемый в изобретении термин "гидроксисC1-C6 алкокси" относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным алкоксильным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, где один из углеродных атомов замещен гидроксильной группой.

[00139] Используемый в изобретении термин "(C1-C6 алкокси)гидроксисC1-C6 алкил" относится к гидроксис(C1-C6 алкил) радикалу, определенному в изобретении, где один из углеродных

атомов замещен C1-C6 алкоксильной группой, определенной в изобретении.

[00140] Используемый в изобретении термин "Cys¹(C1-C6 алкил)" относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным алкильным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, где один из углеродных атомов замещен 3-6 членным циклоалкильным кольцом.

[00141] Используемый в изобретении термин "Cys¹(C1-C6 алкил)C(=O)-" относится к группе (C1-C6 алкил)C(=O)-, где C1-C6 алкил представляет собой насыщенный линейный или разветвленный одновалентный радикал, содержащий от одного до шести углеродных атомов, где один из углеродных атомов C1-C6 алкильной части замещен C3-C6 циклоалкильной группой.

[00142] Используемый в изобретении термин "Ar²C1-C6 алкил" относится к C1-C6 алкильному радикалу, определенному в изобретении, где один из углеродных атомов алкильной части замещен с помощью Ar².

[00143] Используемый в изобретении термин "(Ar²)гидрокси C2-C6 алкил" относится к гидроксиC1-C6 алкильному радикалу, определенному в изобретении, где один из углеродных атомов алкильной части замещен с помощью Ar².

[00144] Используемый в изобретении термин "Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-" относится к радикалу C1-C3 алкил(C=O)-, где C1-C3 алкильная часть представляет собой насыщенный линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, содержащий от одного до трех углеродных атомов, где один из углеродных атомов замещен с помощью Ar².

[00145] Используемый в изобретении термин "(hetAr²)гидрокси C2-C6 алкил" относится к гидроксиC1-C6 алкильному радикалу, определенному в изобретении, где один из углеродных атомов замещен с помощью hetAr².

[00146] Используемый в изобретении термин "hetAr²(C1-C3 алкил)C(=O)-" относится к радикалу C1-C3 алкил(C=O)-, где C1-C3 алкильная часть представляет собой насыщенный линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, содержащий от одного до трех углеродных атомов, где один из углеродных атомов

замещен с помощью hetAr^2 .

[00147] Используемый в изобретении термин " $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{C1-C2}$ алкил" относится к C1-C2 алкильному радикалу, где один из углеродных атомов замещен с помощью группы $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$.

[00148] Используемый в изобретении термин " $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C1-C3}$ алкил) $\text{C}(=\text{O})-$ " относится к радикалу C1-C3 алкил $\text{C}(=\text{O})-$, где C1-C3 алкильная часть представляет собой насыщенный линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, содержащий от одного до трех углеродных атомов, где один из углеродных атомов замещен с помощью группы $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-$, где R^1 и R^2 определены для общей формулы I.

[00149] Используемый в изобретении термин " $(\text{C1-C6}$ алкил SO_2) C1-C6 алкил" относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, где один из углеродных атомов замещен с помощью группы $(\text{C1-C6}$ алкил) SO_2- (например, группы $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{SO}_2-$).

[00150] Используемый в изобретении термин " $(\text{Ar}^4\text{SO}_2)\text{C1-C6}$ алкил" относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, где один из углеродных атомов замещен с помощью группы $(\text{Ar}^4)\text{SO}_2-$.

[00151] Используемый в изобретении термин "мостиковое гетероциклическое кольцо" относится к бициклическому гетероциклу, где два общих н углеродных атомов кольца связаны алкиленовым мостиком из 1, 2, 3 или 4 углеродных атомов. Примеры мостиковых гетероциклических кольцевых систем включают 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 8-азабицикло[3.2.1]октан и 7-азабицикло[2.2.1]гептан.

[00152] Используемый в изобретении термин "спироциклическое кольцо" относится к группе, имеющей два кольца, соединенных спироциклической связью через единственный общий углеродный атом, где каждое кольцо представляет собой 4-7-членное кольцо (включающее общий углеродный атом).

[00153] Используемый в изобретении термин "гетероспироциклическая" относится к группе, имеющей два кольца,

соединенных спироциклической связью через углеродный атом, где каждое кольцо имеет от 4 до 6 кольцевых атомов (с одним кольцевым атомом, являющимся общим для обеих колец), и где 1 или 2 из кольцевых атомов представляют собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N и O, при условии, что гетероатомы не являются смежными. Примеры включают 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан, 2,5-дiazаспиро[3.4]октан, 2,6-дiazаспиро[3.4]октан, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октан, 2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан, 7-окса-2-азаспиро[4.5]декан, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан, 2,6-дiazаспиро[3.5]нонан, 2,5-дiazаспиро[3.5]нонан, 1,6-дiazаспиро[3.4]октан, 1,7-дiazаспиро[4.4]нонан, 2,7-дiazаспиро[4.4]нонан, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан, 2,7-дiazаспиро[4.5]декан, 2,6-дiazаспиро[4.5]декан, 1,7-дiazаспиро[3.5]нонан, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан, 1,6-дiazаспиро[3.5]нонан, 1,8-дiazаспиро[4.5]декан, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан, 2,7-дiazаспиро[4.5]декан, 1,7-дiazаспиро[4.5]декан, 2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан и 7-азаспиро[3.5]нонан.

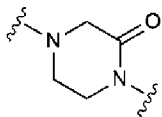
[00154] Используемый в изобретении, термин "циклоалкилидиновое кольцо" относится к двухвалентному карбоциклическому кольцу. Суффикс "илидиновый" относится к двухвалентному радикалу, полученному из насыщенного углеводорода путем удаления двух атомов водорода от одного и того же углеродного атома.

[00155] Предполагается, что используемый в изобретении термин "соединение" включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Предполагается, что соединения, идентифицируемые в изобретении по имени или структуре в качестве одной конкретной таутомерной формы, включают другие таутомерные формы, если не указано иначе.

[00156] Используемый в изобретении термин "таутомер" относится к соединениям, чьи структуры существенно различаются по расположению атомов, но которые существуют в легко и быстро устанавливаемом равновесии, и следует иметь в виду, что предлагаемые в изобретении соединения могут быть изображены в форме различных таутомеров, и когда соединения имеют таутомерные

формы, предполагается, что все таутомерные формы входят в объем изобретения и название соединений не исключает любой таутомер.

[00157] Используемый в изобретении термин "оксо" означает кислород, который присоединен двойной связью к углеродному атому. Например, неограничивающим примером гетероциклического кольца, которое замещено оксогруппой, является структура:



[00158] Используемый в изобретении термин "(N-(C1-C3 алкил)пиридинонил) C1-C3 алкил" относится к C1-C3 алкильному радикалу, определенному в изобретении, где один из углеродных атомов алкильной части замещен с помощью 2-оксо-1,2-дигидропиридина, который замещен на атоме азота пиридона с помощью 1-3 углеродов. Примеры включают 1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он.

[00159] В конкретных вариантах осуществления формулы I, X^1 представляет собой CH, CSH_3 , CF или CCl, X^2 представляет собой CH или CF, X^3 представляет собой CH или CF, и X^4 представляет собой CH или CF. В конкретных вариантах осуществления, каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CH.

[00160] В конкретных вариантах осуществления формулы I, X^1 представляет собой CH, CSH_3 , CF, CCl или N, X^2 представляет собой CH, CF или N, X^3 представляет собой CH, CF или N, и X^4 представляет собой CH, CF или N, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

[00161] В конкретных вариантах осуществления формулы I, X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CH или CF, X^3 представляет собой CH или CF, и X^4 представляет собой CH или CF. В конкретных вариантах осуществления, X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00162] В конкретных вариантах осуществления формулы I, X^1 представляет собой CSH_3 , X^2 представляет собой CH, CF или N; X^3 представляет собой CH, CF или N, и X^4 представляет собой CH, CF или N; где один из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N. В конкретных

вариантах осуществления, X^1 представляет собой CSH_3 , X^2 представляет собой N; X^3 представляет собой CH или CF, и X^4 представляет собой CH или CF. В конкретных вариантах осуществления, X^1 представляет собой CSH_3 , X^2 представляет собой N, и X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00163] В конкретных вариантах осуществления формулы I, X^1 представляет собой CH, CSH_3 , CF, CCl или N; X^2 представляет собой CH, CF или N; X^3 представляет собой CH, CF или N; и X^4 представляет собой CH, CF или N, где два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N.

[00164] В конкретных вариантах осуществления формулы I, X^1 и X^2 представляют собой N, и X^3 и X^4 представляют собой CH или CF. В конкретных вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой N, и X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00165] В конкретных вариантах осуществления, X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH или CF. В конкретных вариантах осуществления, X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH.

[00166] В конкретных вариантах осуществления, A представляет собой H, Cl, CN, Br, CH_3 или CH_2CH_3 .

[00167] В конкретных вариантах осуществления, A представляет собой H.

[00168] В конкретных вариантах осуществления, A представляет собой Cl.

[00169] В конкретных вариантах осуществления, A представляет собой CN.

[00170] В конкретных вариантах осуществления, A представляет собой Br.

[00171] В конкретных вариантах осуществления, A представляет собой CH_3 .

[00172] В конкретных вариантах осуществления, A представляет собой CH_3CH_2- .

[00173] В конкретных вариантах осуществления, A представляет собой циклопропил.

[00174] В конкретных вариантах осуществления, B представляет собой $hetAr^1$, где $hetAr^1$ представляет собой 5-

членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксиг1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила, (R^aR^bN)C(=O)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкила, hetCys^a и 4-метилбензила.

[00175] В конкретных вариантах осуществления, В представляет собой hetAr¹, где hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксиг1-C6 алкила.

[00176] В конкретных вариантах осуществления, hetAr¹ представляет собой пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил или оксадиазолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксиг1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила, (R^aR^bN)C(=O)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкила, hetCys^a и 4-метоксибензила.

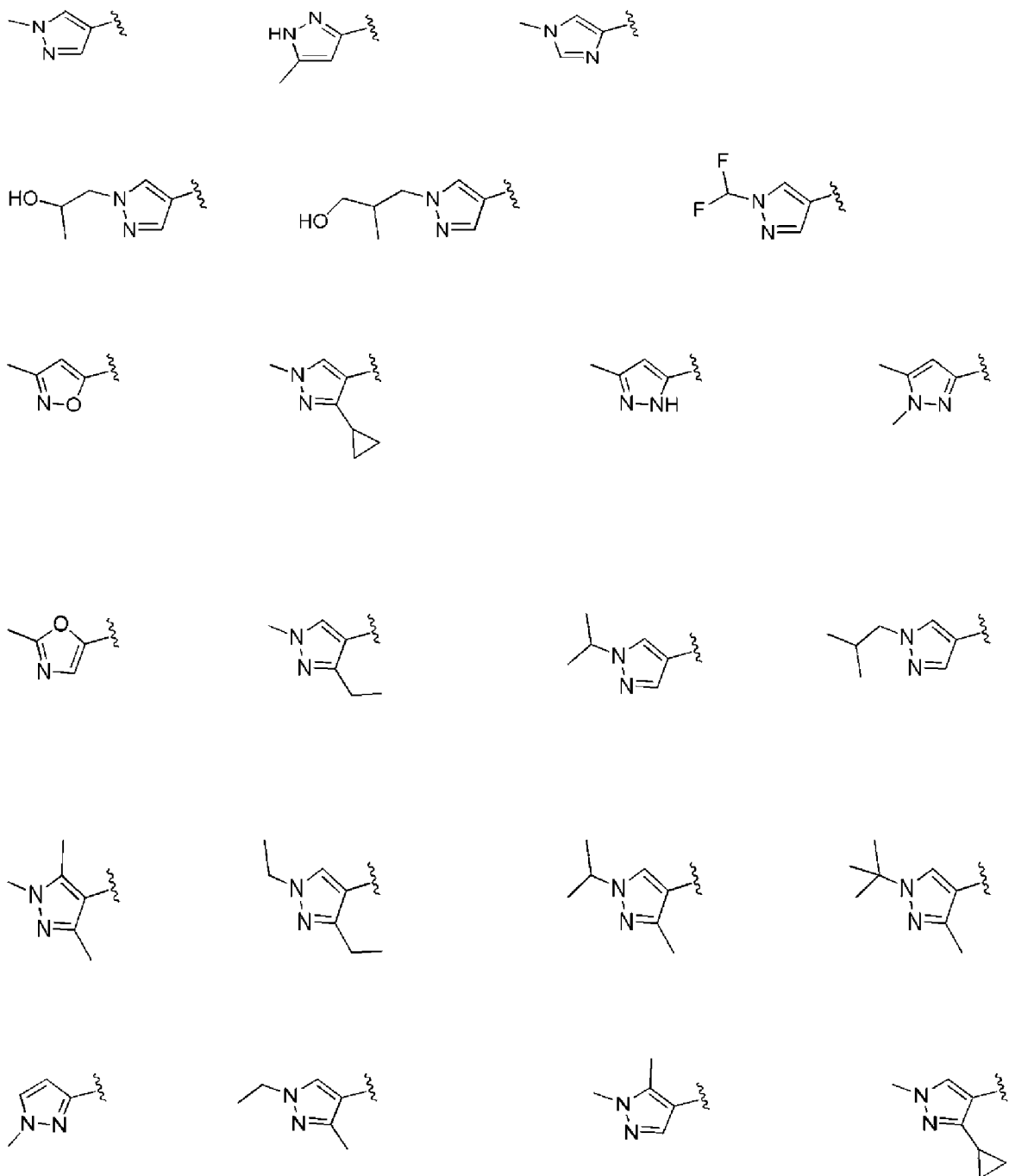
[00177] В конкретных вариантах осуществления, В представляет собой пиразолил, имидазолил, оксазолил или изоксазолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксиг1-C6 алкила, C3-C6 циклоалкила, hetCys^a и 4-метоксибензила.

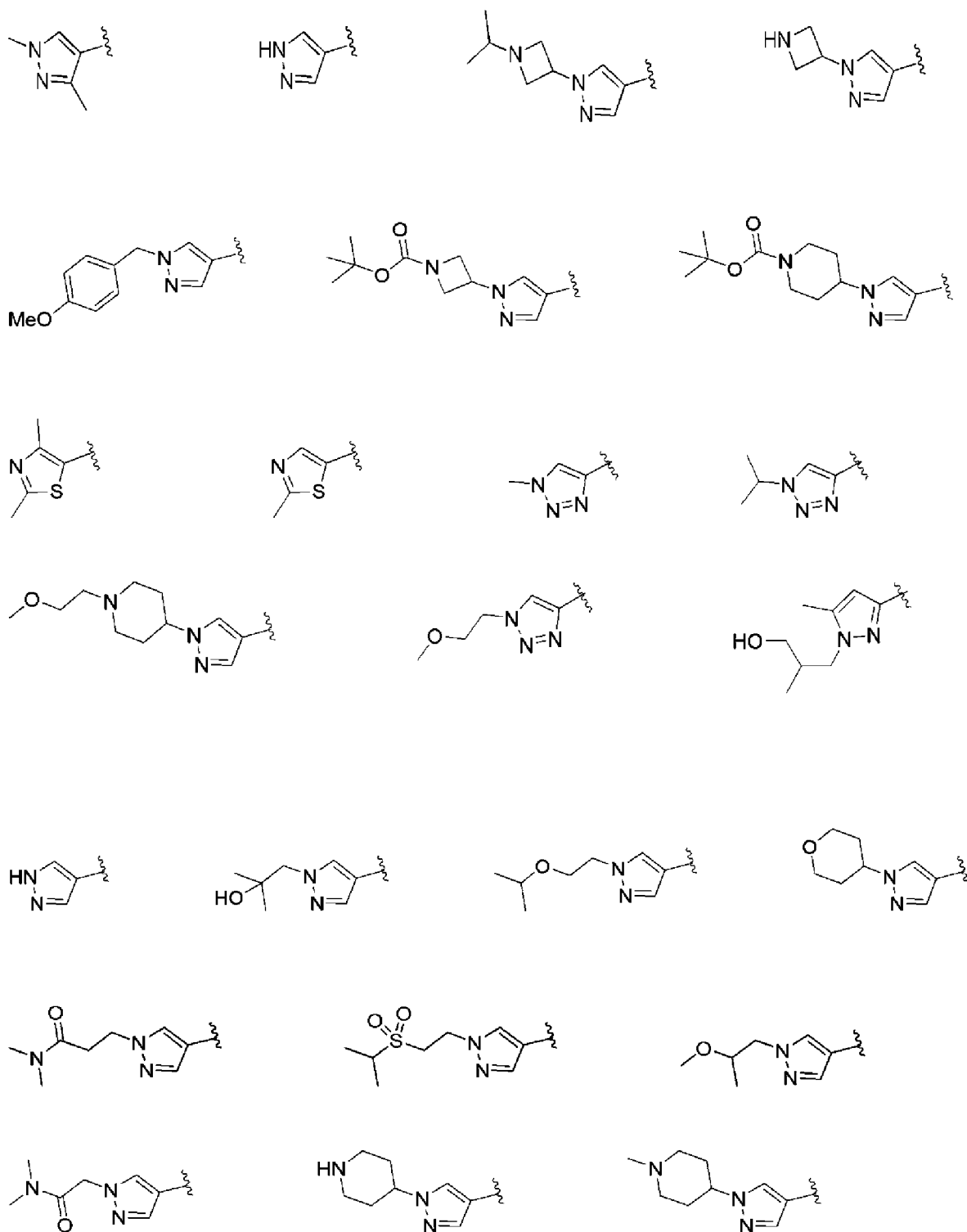
[00178] В конкретных вариантах осуществления, В представляет собой пиразолил или имидазолил, необязательно

замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила.

[00179] В конкретных вариантах осуществления, В представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила.

[00180] Неограничивающие примеры hetAr¹ включают структуры:





[00181] В конкретных вариантах осуществления, D представляет собой hetCys¹, где hetCys¹ представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов, выбранных из N и O, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3 алкила и OH, или гетероциклическое кольцо

замещено с помощью С3-С6 циклоалкилиденового кольца, или указанное гетероциклическое кольцо замещено оксогруппой.

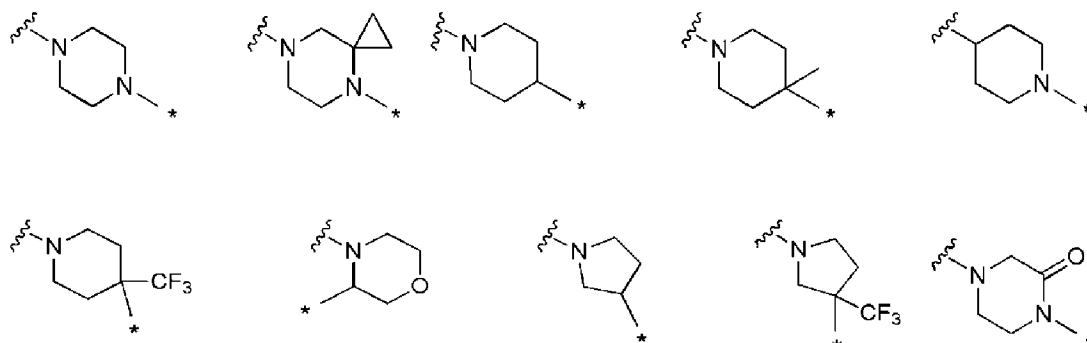
[00182] В конкретных вариантах осуществления, hetCyc^1 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или азетидинильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3 алкила и OH, или hetCyc^1 представляет собой пиперазинильное кольцо, замещенное с помощью С3-С6 циклоалкилиденового кольца, или hetCyc^1 представляет собой пиперазинильное кольцо, замещенное с помощью оксогруппы.

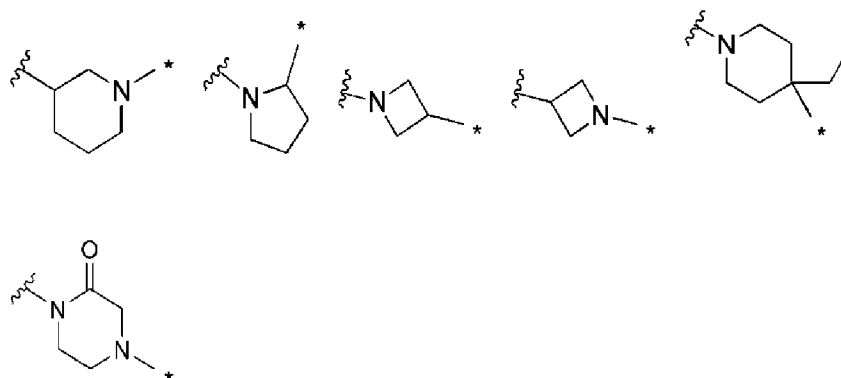
[00183] В конкретных вариантах осуществления, hetCyc^1 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или азетидинильное кольцо, необязательно замещенного группой, выбранной из C1-C3 алкила и трифторC1-C3 алкила, или hetCyc^1 замещен с помощью С3-С6 циклоалкилиденового кольца, или hetCyc^1 представляет собой пиперазин-2-онил. В конкретных вариантах осуществления, hetCyc^1 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из C1-C3 алкила и трифторC1-C3 алкила, или hetCyc^1 замещен с помощью С3-С6 циклоалкилиденового кольца.

[00184] В конкретных вариантах осуществления, hetCyc^1 представляет собой пиперидинил или пиперазинил.

[00185] В конкретных вариантах осуществления, hetCyc^1 представляет собой пиперазинил.

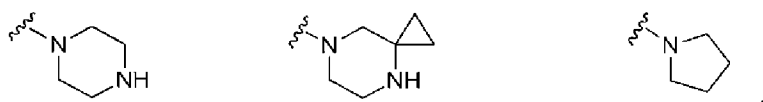
[00186] Неограничивающие примеры D, когда он представлен hetCyc^1 , включают структуры:



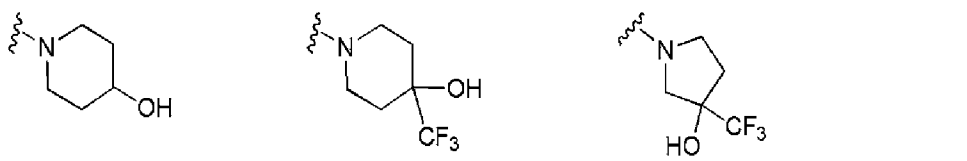


[00187] где символ звездочки указывает на точку присоединения к группе E.

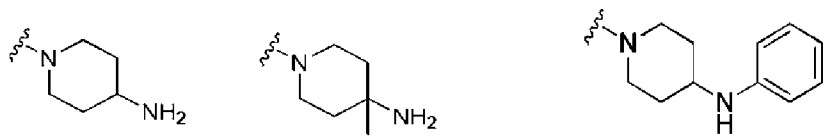
[00188] В одном варианте осуществления группы D-E, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой водород. Неограничивающие примеры включают структуры:



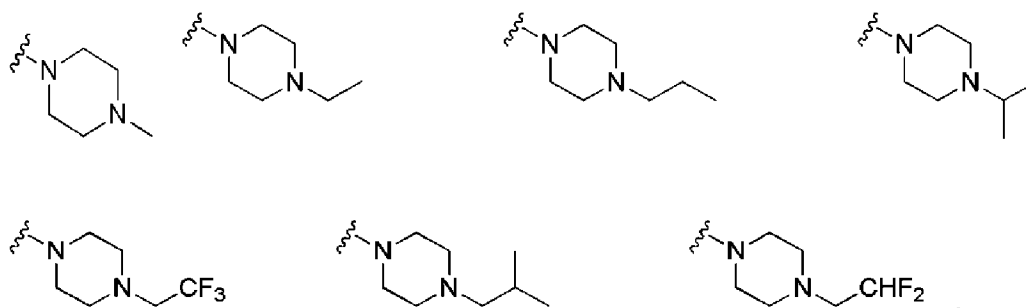
[00189] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой OH. В одном варианте осуществления, hetCys^1 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где кольцо необязательно замещено трифторC1-C3 алкилом. Неограничивающие примеры включают структуры:



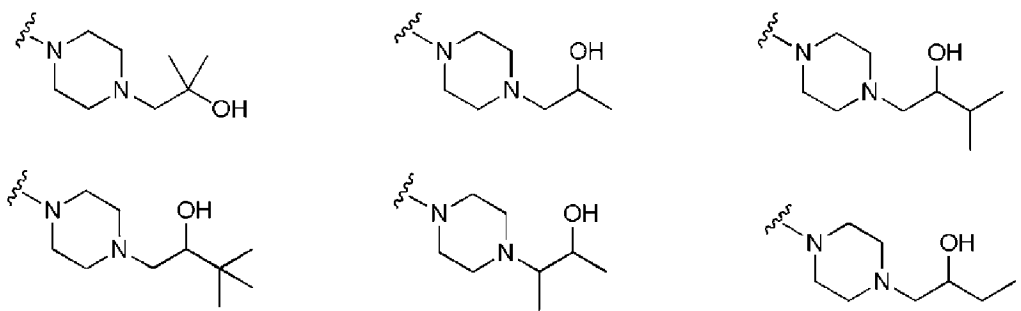
[00190] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил. В одном варианте осуществления, hetCys^1 представляет собой 6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом. Неограничивающие примеры включают структуры:



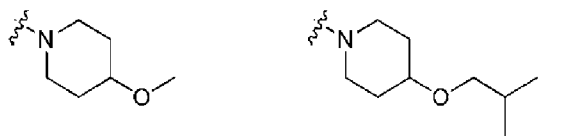
[00191] В одном варианте осуществления группы D-E, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



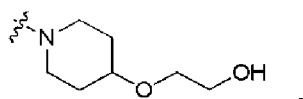
[00192] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой гидроксисC1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



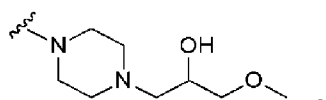
[00193] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой C1-C6 алкокси, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



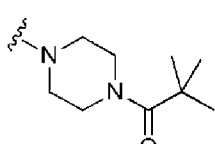
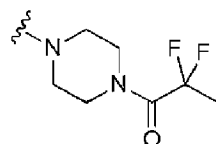
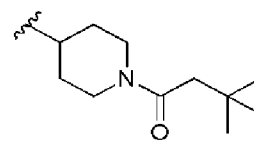
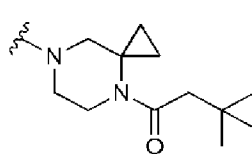
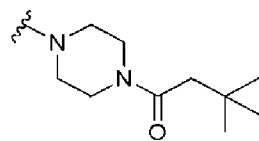
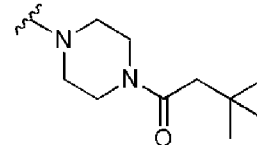
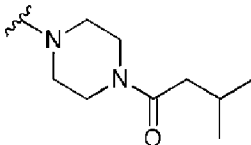
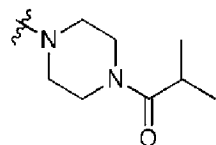
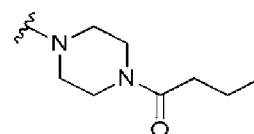
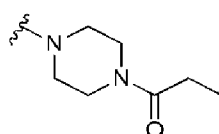
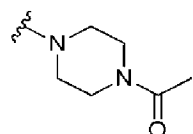
[00194] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой гидроксис(C1-C6 алкокси), необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающий пример включают структуру:



[00195] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C1-C6 алкокси)гидроксид C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающий пример включает структуру:

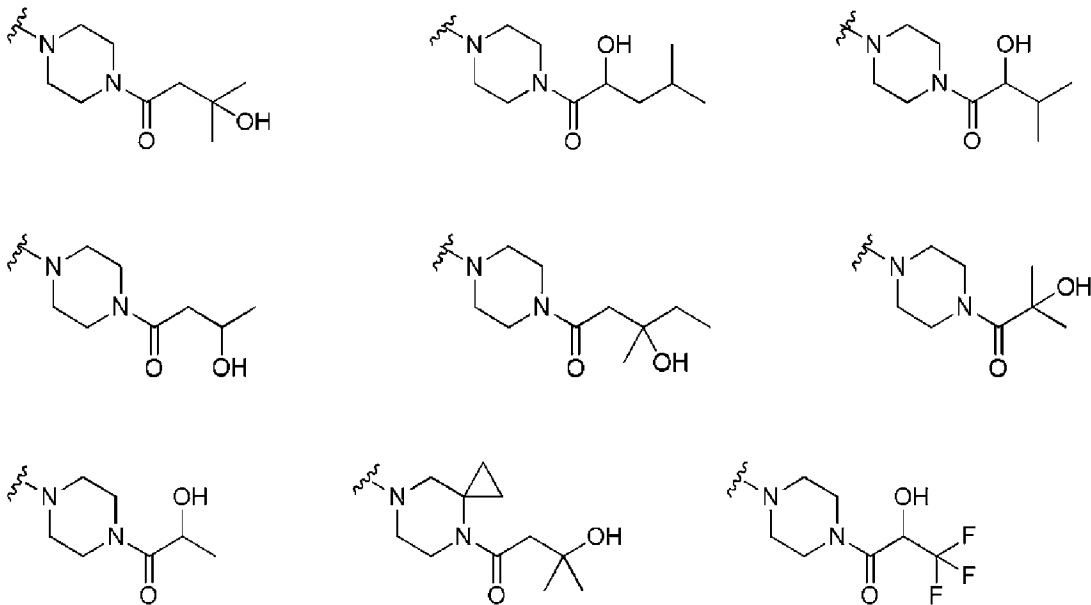


[00196] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. В одном варианте осуществления, hetCys¹ представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено циклопропилем. Неограничивающие примеры включают структуры:

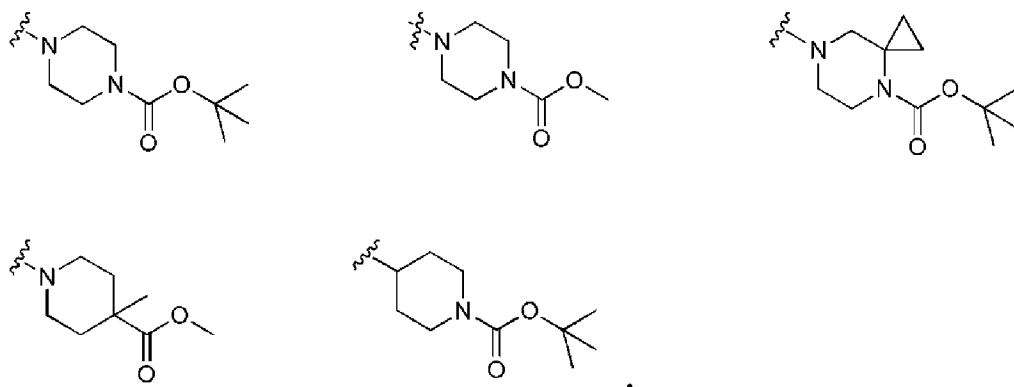


[00197] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (гидроксид C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов

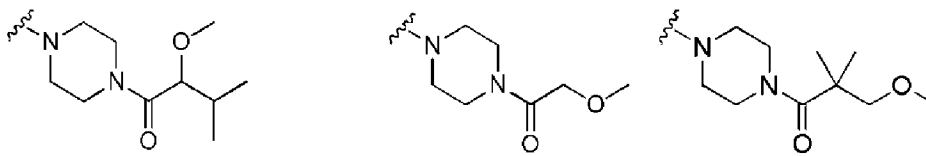
фтора. В одном варианте осуществления, hetCys^1 представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено циклопропиллом. Неограничивающие примеры включают структуры:



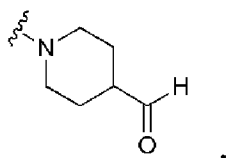
[00198] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $(\text{C1-C6 алкокси})\text{C}(=\text{O})-$. В одном варианте осуществления, hetCys^1 представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено циклопропиллом или C1-C3 алкилом. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00199] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $(\text{C1-C6 алкокси})(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$. Неограничивающие примеры включают структуры:



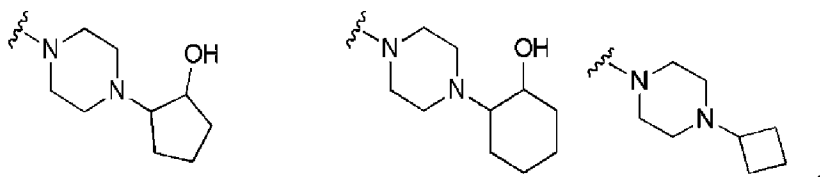
[00200] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{HC}(=\text{O})-$. Неограничивающим примером является структура:



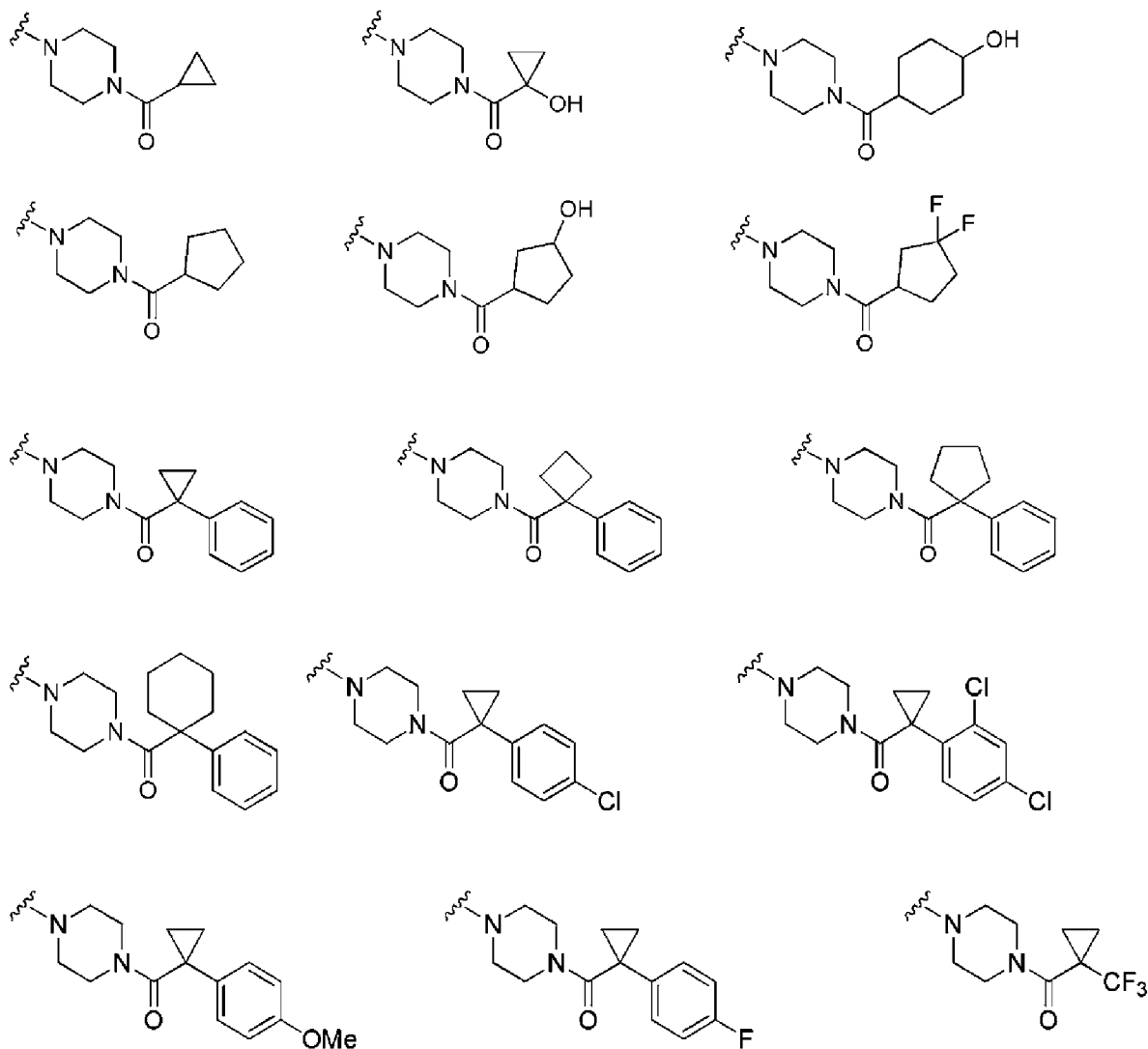
[00201] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой Cys^1 , $\text{Cys}^1\text{C}(=\text{O})-$ или $\text{Cys}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где в каждом случае, Cys^1 представляет собой C3-C6 циклоалкил, где (a) Cys^1 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C1-C6 алкокси, CN, гидроксигруппы C1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила и C1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора, или (b) Cys^1 замещен фенилом, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF_3 , или (c) Cys^1 замещен с помощью 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF_3 .

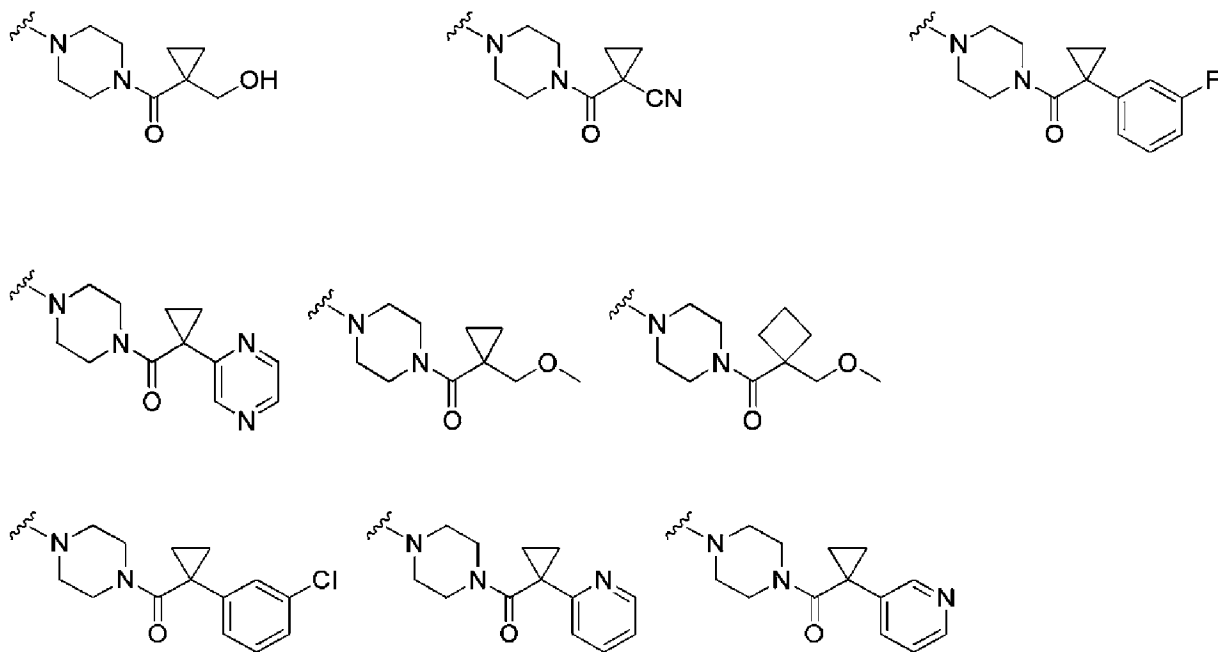
[00202] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой Cys^1 , где Cys^1 представляет собой C3-C6 циклоалкил, где циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C1-C6 алкокси, CN, гидроксигруппы C1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила и C1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора. В одном варианте осуществления, Cys^1 представляет собой C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный с помощью OH. Неограничивающие примеры,

когда D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой Cys^1 , включают структуры:

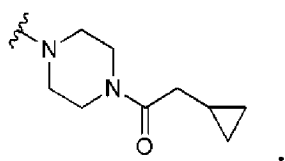


[00203] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{Cys}^1\text{C}(=\text{O})-$, где Cys^1 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Cys^1 представляет собой C3-C6 циклоалкил, где циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH или галогена. В одном варианте осуществления, циклоалкил замещен фенилом. Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{Cys}^1\text{C}(=\text{O})-$, включают структуры:





[00204] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{Cys}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, фтора, C1-C3 алкокси и $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}-$, где R^c и R^d представляют собой независимо H или C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления, Cys^1 представляет собой C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C1-C6 алкокси, CN, гидроксигруппы C1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила и C1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора. В одном варианте осуществления, алкильная часть $\text{Cys}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$ является незамещенной. В одном варианте осуществления, Cys^1 является незамещенным. Неограничивающим примером, когда D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{Cys}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, является структура:



[00205] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой hetCys^4 , $\text{hetCys}^4\text{C}(=\text{O})-$, $\text{hetCys}^4(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, $(\text{hetCys}^4)\text{C}(=\text{O})\text{C1-C2 алкил}$ или

hetCys⁴C(=O)NH-, где в каждом случае, hetCys⁴ определен для общей формулы I.

[00206] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой hetCys⁴, hetCys⁴C(=O)-, hetCys⁴(C1-C3 алкил)C(=O)-, (hetCys⁴)C(=O)C1-C2 алкил или hetCys⁴C(=O)NH-, где в каждом случае hetCys⁴ представляет собой (a) 5-6 членное гетероциклическое кольцо, (b) 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, (c) 8-12 членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо или (d) 7-10 членное спироциклическое гетероциклическое кольцо, где каждое из гетероциклических колец имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и где каждое из гетероциклических колец необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила.

[00207] В одном варианте осуществления, hetCys⁴ представляет собой тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или тетрагидро-2H-тиопиранила 1,1-диоксид, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила.

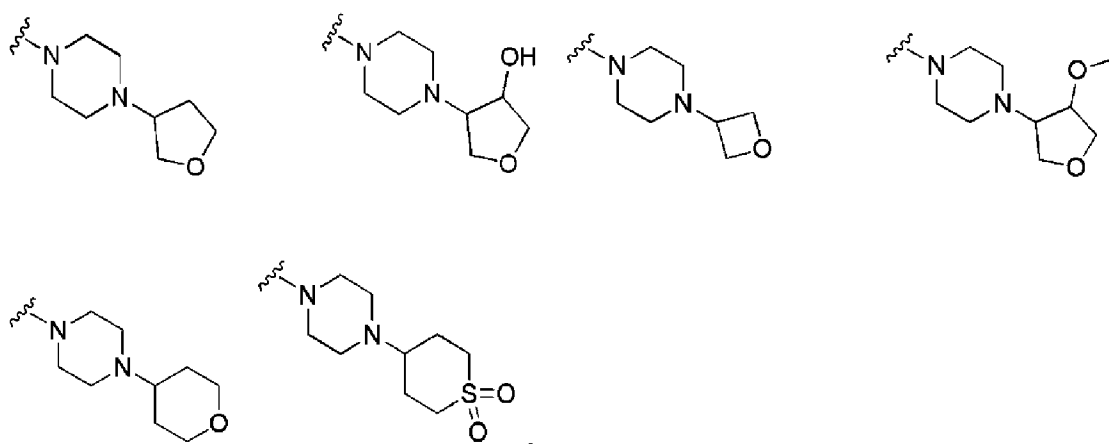
[00208] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой hetCys⁴, где hetCys⁴ определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, hetCys⁴ представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где атом S необязательно окислен до SO₂, и где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила.

[00209] В одном варианте осуществления, D представляет

собой hetCyc^1 , и E представляет собой hetCyc^4 , где hetCyc^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где атом S необязательно окислен до SO_2 , и где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью OH или C1-C6 алкокси.

[00210] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой hetCyc^4 , где hetCyc^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и S, где атом S необязательно окислен до SO_2 , и где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью OH или C1-C6 алкокси.

[00211] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой hetCyc^4 , включают структуры:



[00212] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$, где hetCyc^4 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, hetCyc^4 представляет собой (a) 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанный атом S необязательно окислен до SO_2 , (b) 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, (c) 6-12 членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное с помощью 1-2 C1-C6 алкильных заместителей, или (d) 7-10 членное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов,

независимо выбранных из N и O, где каждое из указанных гетероциклических колец необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкил)C(=O)-, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила.

[00213] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{hetCys}^4\text{C}(=\text{O})-$, где hetCys^4 представляет собой (a) 5-6 членное гетероциклическое кольцо, (b) 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, (c) 6-12 членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо, или (d) 7-10 членное спироциклическое гетероциклическое кольцо, где каждое из гетероциклических колец имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и где каждое из гетероциклических колец необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила.

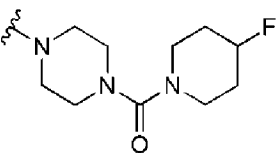
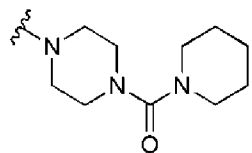
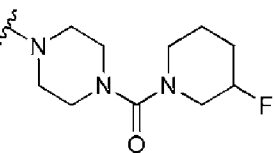
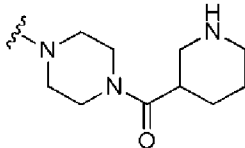
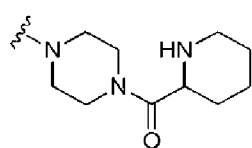
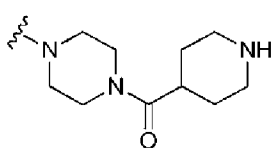
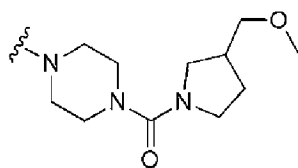
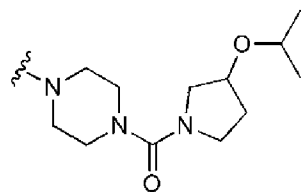
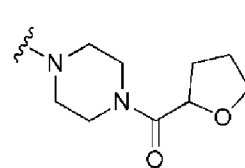
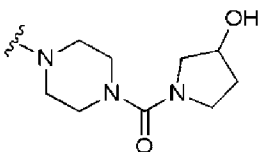
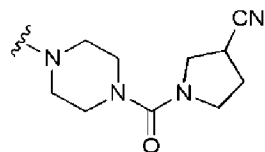
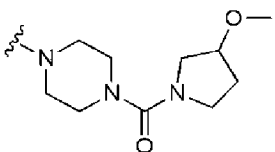
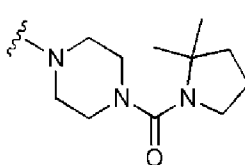
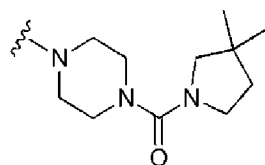
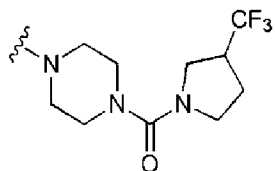
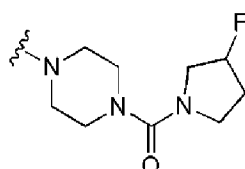
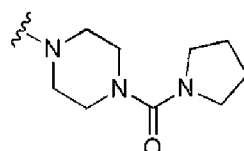
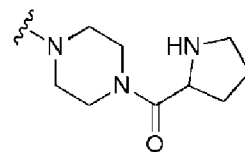
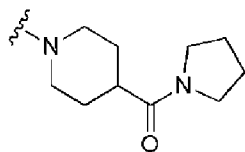
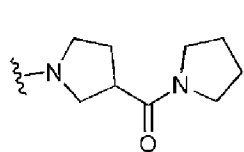
[00214] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{hetCys}^4\text{C}(=\text{O})-$, где hetCys^4 представляет собой (a) 4-6 членное гетероциклическое кольцо, (b) 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, (c) 6-12 членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо, или (d) 7-10 членное спироциклическое гетероциклическое кольцо, где каждое из гетероциклических колец имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и где каждое из гетероциклических колец необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила, где указанный фенил необязательно

замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси.

[00215] В одном варианте осуществления, D представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, и E представляет собой $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$, где hetCyc^4 представляет собой (a) 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила, (b) 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, (c) 6-12 членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное с помощью 1-2 групп, независимо выбранных из C1-C6 алкила, или (d) 7-10 членное спироциклическое гетероциклическое кольцо с кольцевым атомом азота.

[00216] В одном варианте осуществления, D представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, и E представляет собой $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$, где hetCyc^4 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила. В одном варианте осуществления, кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила.

[00217] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc¹, и E представляет собой hetCyc⁴C(=O)-, включают структуры:



[00218] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc¹, и E представляет собой hetCyc⁴(C1-C3 алкил)C(=O)-, где hetCyc⁴ определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, hetCyc⁴ представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и где гетероциклическое кольцо

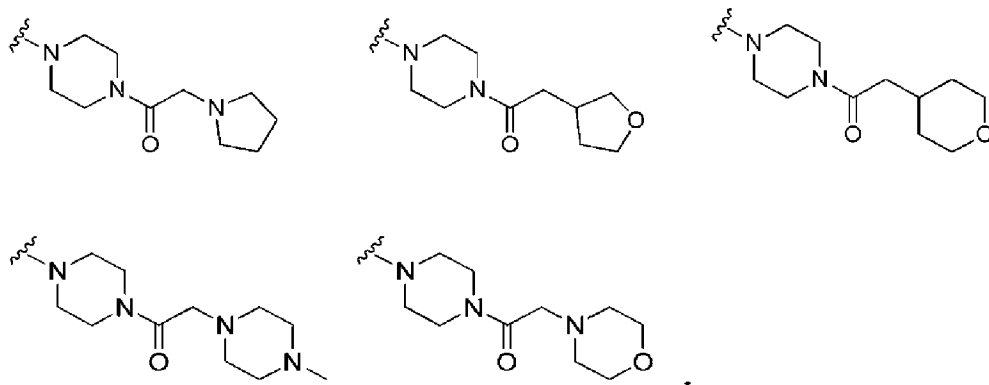
необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси. В одном варианте осуществления, гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила.

[00219] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetCyc}^4(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где hetCyc^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено с помощью C1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetCyc}^4(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где hetCyc^4 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетероциклическое кольцо является незамещенным.

[00220] В одном варианте осуществления, D представляет собой пиперазинил, и E представляет собой $\text{hetCyc}^4(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где hetCyc^4 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено с помощью C1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, кольцо является незамещенным.

[00221] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetCyc}^4(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$,

включают структуры:

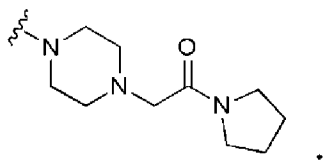


[00222] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $(\text{hetCyc}^4)\text{C}(=\text{O})\text{C1-C2}$ алкил, где hetCyc^4 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, hetCyc^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси. В одном варианте осуществления, гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила.

[00223] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $(\text{hetCyc}^4)\text{C}(=\text{O})\text{C1-C2}$ алкил, где hetCyc^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетероциклическое кольцо является незамещенным. В одном варианте осуществления, D представляет собой пиперазинил, и hetCyc^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота. В одном варианте

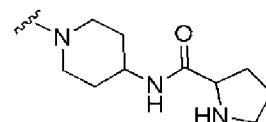
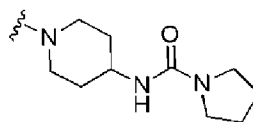
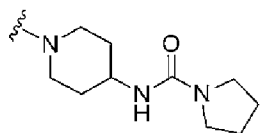
осуществления, hetCyc^4 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота.

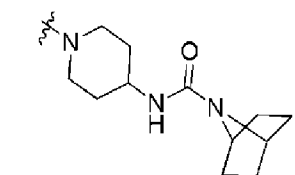
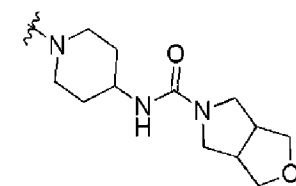
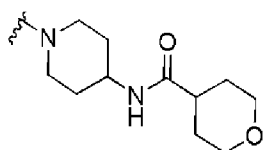
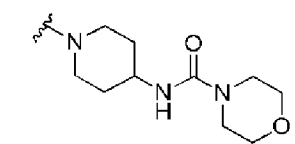
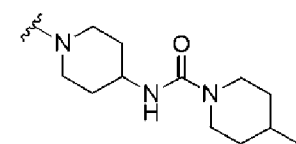
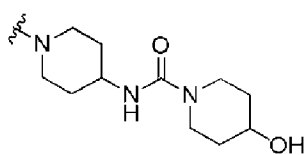
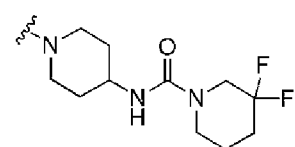
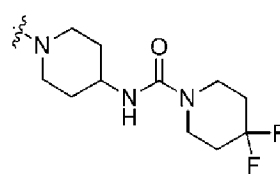
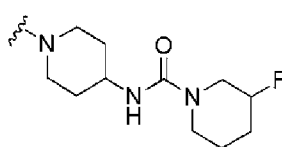
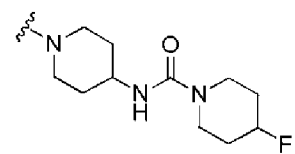
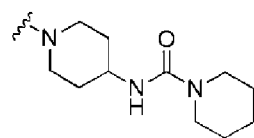
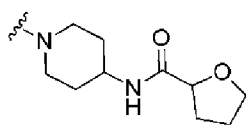
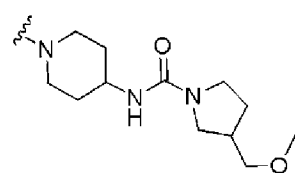
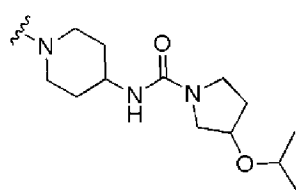
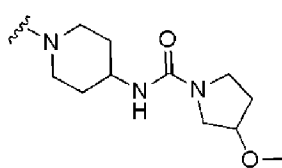
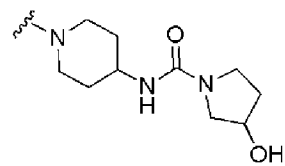
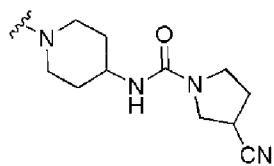
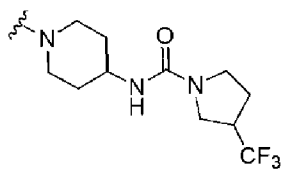
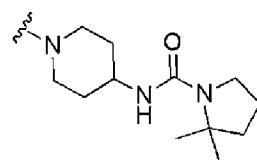
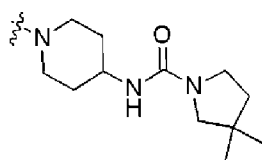
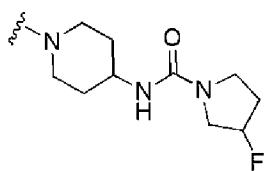
[00224] неограничивающим примером, когда D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $(\text{hetCyc}^4)\text{C}(=\text{O})\text{C1-C2}$ алкил, является структура:

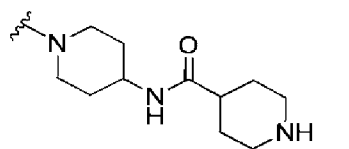
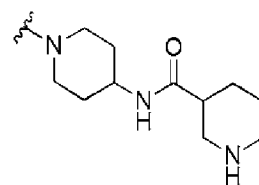
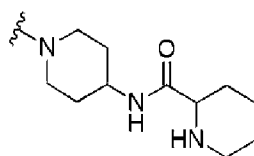
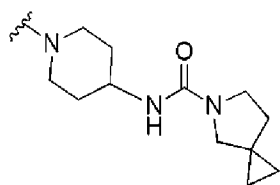


[00225] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$, где hetCyc^4 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, hetCyc^4 представляет собой (a) 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (b) 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, (c) 8-12 членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, или (d) 7-10 членное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O.

[00226] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$, включают структуры:





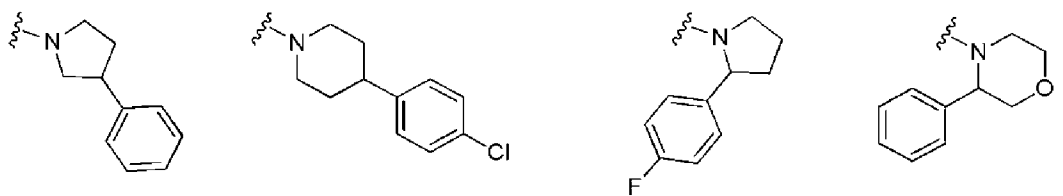


[00227] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой Ar^2 ; $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})-$; $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил; (Ar^2) гидроксид C2-C6 алкил; или $\text{Ar}^2(\text{C1-C3}$ алкил) $\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксидC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O; где для каждого случая E, Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, CN, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и $\text{R}^i\text{R}^j\text{N}-$, где R^i и R^j представляют собой независимо H и C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C3 алкила.

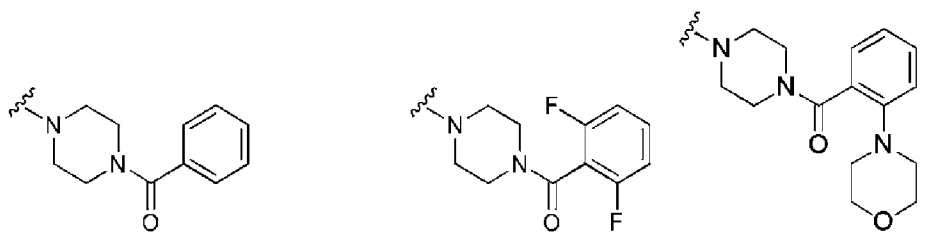
[00228] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой Ar^2 ; $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})-$; $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил; (Ar^2) гидроксид C2-C6 алкил или $\text{Ar}^2(\text{C1-C3}$ алкил) $\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила,

гидроксис1-С6 алкила, С1-С6 алкокси и $R^e R^f N-$, где R^e и R^f представляют собой независимо Н или С1-С6 алкил; где для каждого случая Е, Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, С1-С3 алкила, С1-С3 алкокси, фторС1-С3 алкила, дифторС1-С3 алкила и трифторС1-С3 алкила. В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и С1-С3 алкила.

[00229] В одном варианте осуществления, D представляет собой $hetCyc^1$, и Е представляет собой Ar^2 , где Ar^2 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена. В одном варианте осуществления, $hetCyc^1$ представляет собой пирролидинил, пиперидинил или морфолинил. Неограничивающие примеры, когда D представляет собой $hetCyc^1$, и Е представляет собой Ar^2 , включают структуры:

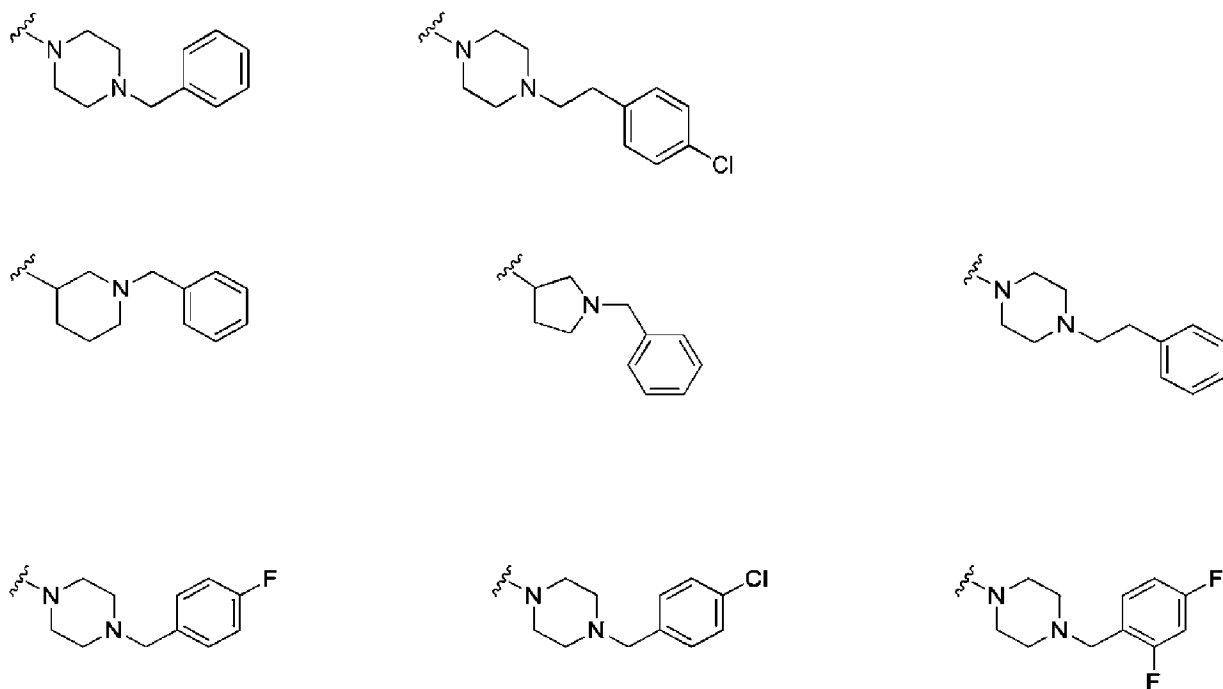


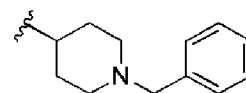
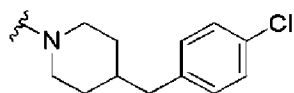
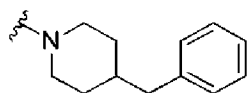
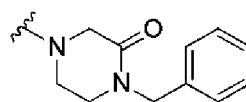
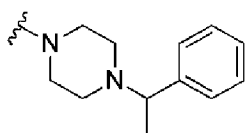
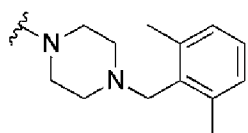
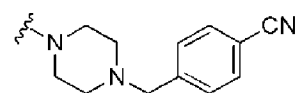
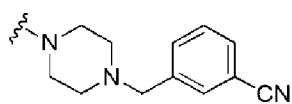
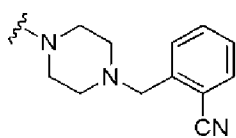
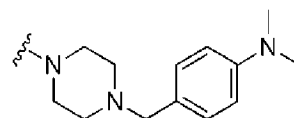
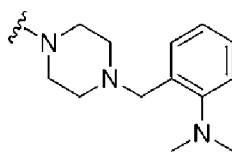
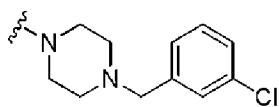
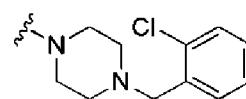
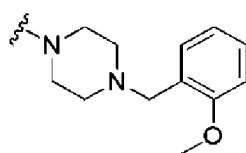
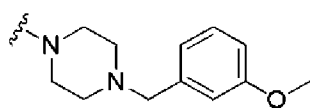
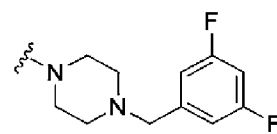
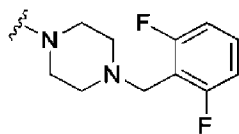
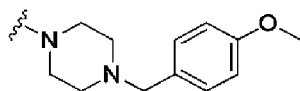
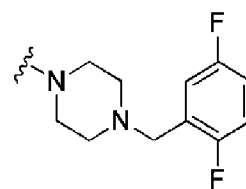
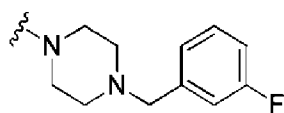
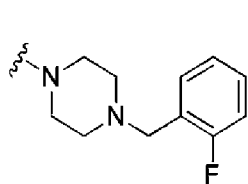
[00230] В одном варианте осуществления, D представляет собой $hetCyc^1$, и Е представляет собой $Ar^2 C(=O)-$, где Ar^2 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O. В одном варианте осуществления, $hetCyc^1$ представляет собой пиперазинил. Неограничивающие примеры включают структуры:

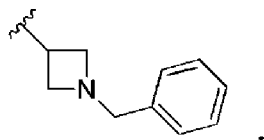


[00231] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{Ar}^2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, где Ar^2 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, CN и $\text{R}^i\text{R}^j\text{N-}$, где R^i и R^j представляют собой независимо H и C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления, hetCyc^1 представляет собой пиперазинил, пиперидинил, азетидинил или пиперазин-2-онид. В одном варианте осуществления, E представляют собой $\text{Ar}^2\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил, где Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, CN и $\text{R}^i\text{R}^j\text{N-}$, где R^i и R^j представляют собой независимо H и C1-C6 алкил.

[00232] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{Ar}^2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, включают структуры:

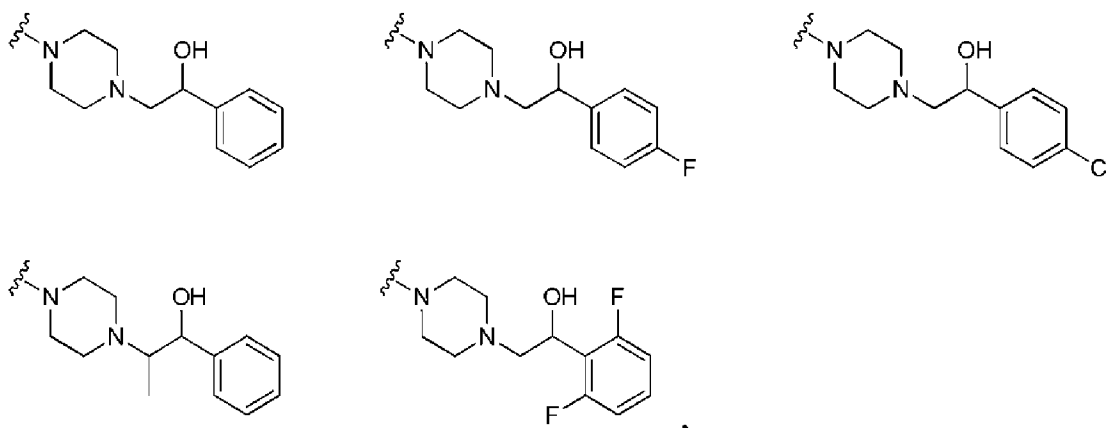






[00233] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (Ar²)гидроксид C2-C6 алкил, где Ar² определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Ar² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена. В одном варианте осуществления, hetCys¹ представляют собой пиперазинил.

[00234] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (Ar²)гидроксид C2-C6 алкил, включают структуры:

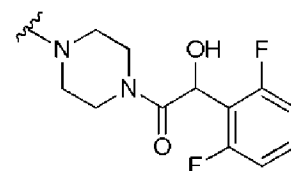
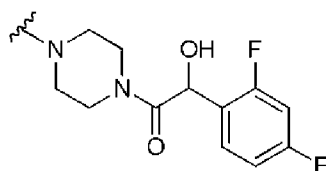
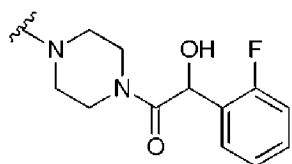
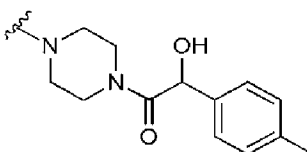
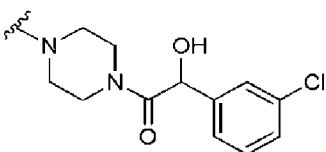
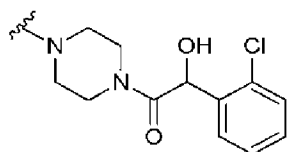
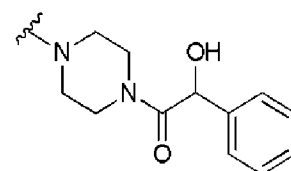
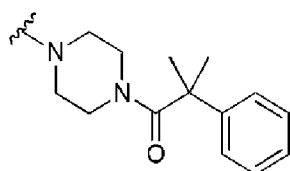
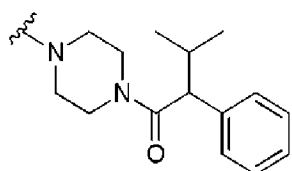
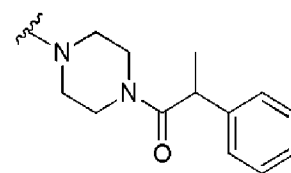
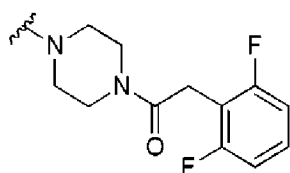
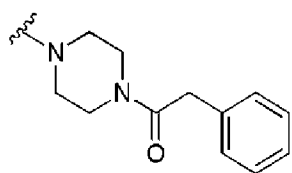


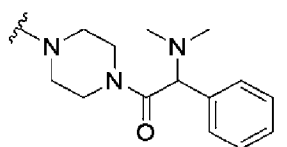
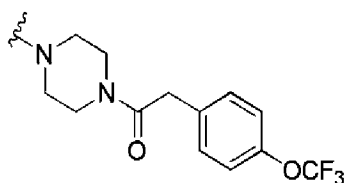
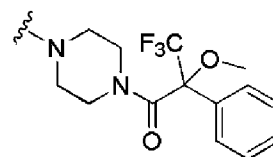
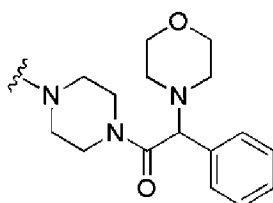
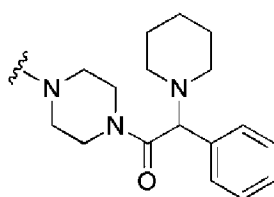
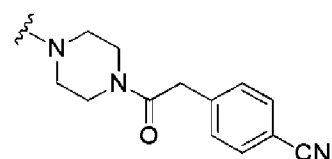
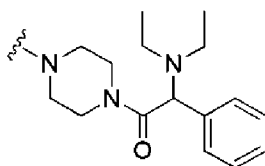
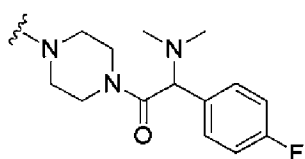
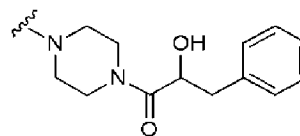
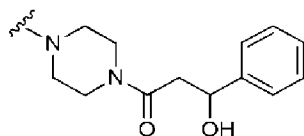
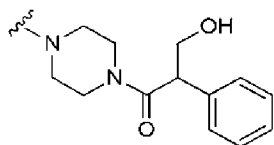
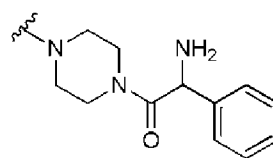
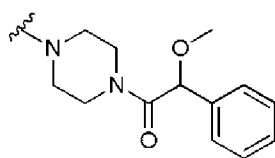
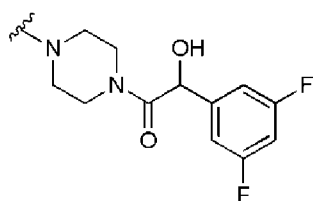
[00235] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где Ar² определен для общей формулы I, и алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксидC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H и C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O. В одном варианте осуществления, hetCys¹ представляет собой пиперазинил. В одном варианте осуществления, Ar² представляет собой фенил,

необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора).

[00236] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где Ar² определен для общей формулы I, и алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксис1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H и C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления, hetCys¹ представляют собой пиперазинил.

[00237] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, включают структуры:





[00238] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$; (hetAr^2) гидроксиг2-г6 алкил или $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-г6 алкила, гидроксиг1-г6 алкила, C1-г6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-г6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-г6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O; где для

каждого случая E, hetAr^2 представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксигC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN и $\text{R}'\text{R}''\text{N}-$, где R' и R'' представляют собой независимо H или C1-C6 алкил.

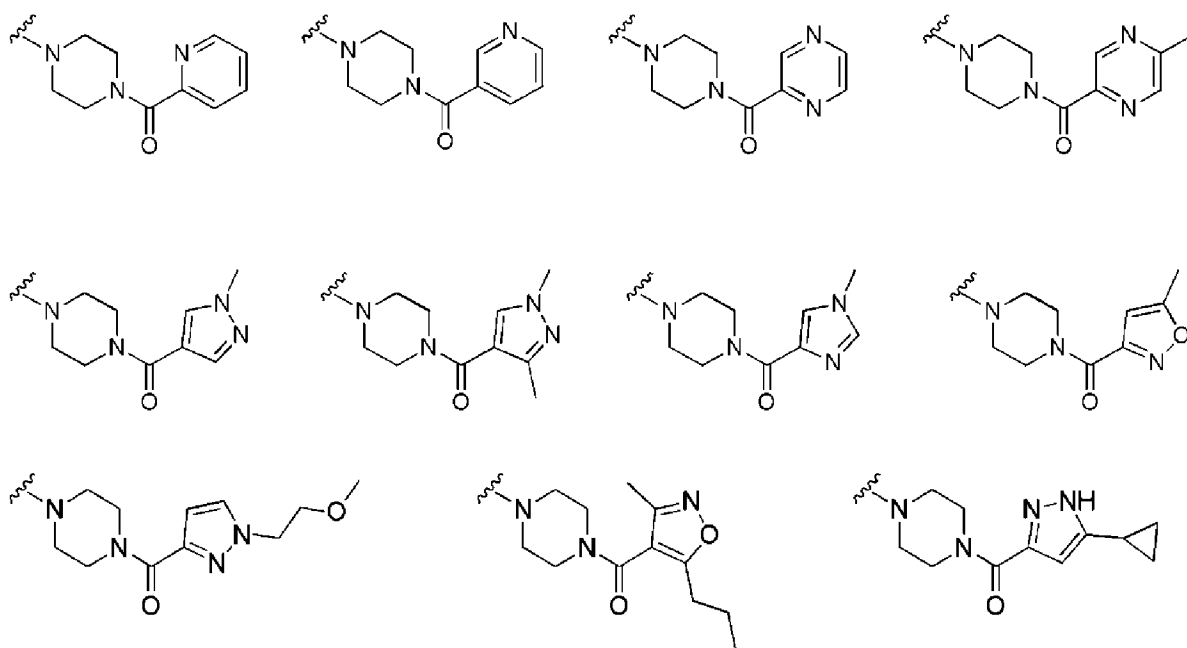
[00239] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$; (hetAr^2)гидроксигC2-C6 алкил; $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксигC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил или $\text{hetAr}^2\text{C1-C6 алкил}$; где для каждого случая E, hetAr^2 представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3 алкила и гидроксигC1-C3 алкила.

[00240] В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой пиридил, пиридазинил, имидазолил, пиразолил или изоксазолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3 алкила, гидроксигC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, hetAr^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C3 алкила.

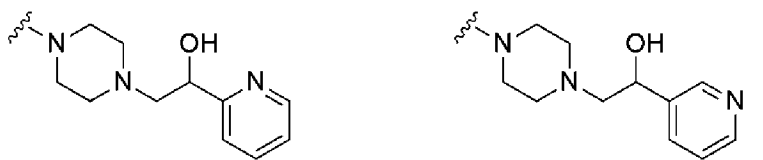
[00241] В одном варианте осуществления, D представляет

собой hetCys^1 , и Е представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, где hetAr^2 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, (C3-C6)циклоалкила и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, hetCys^1 представляет собой пиперазинил.

[00242] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCys^1 , и Е представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, включают структуры:

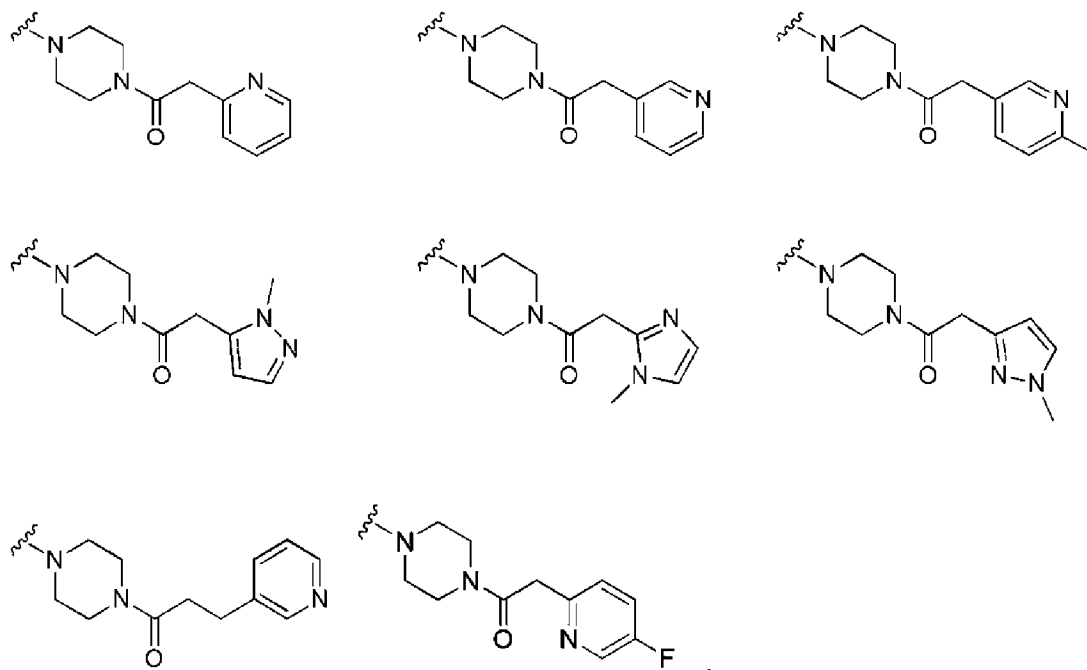


[00243] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и Е представляет собой $(\text{hetAr}^2)\text{гидроксис2-C6}$ алкил, где hetAr^2 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное кольцо является незамещенным. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой пиридинил. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00244] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где hetAr^2 определен для общей формулы I, и алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксис1-с6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора) и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления, алкильная часть $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$ является незамещенной. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, hetCyc^1 представляет собой пиперазинил.

[00245] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, включают структуры:



[00246] В одном варианте осуществления, D представляет

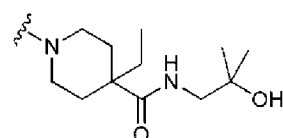
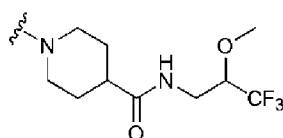
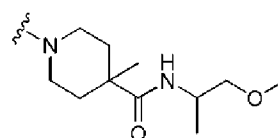
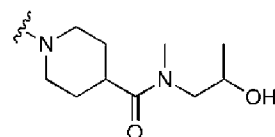
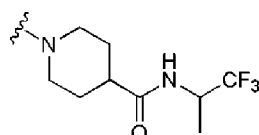
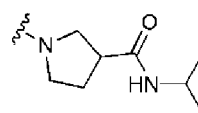
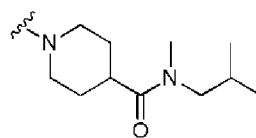
собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$; $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена фенилом; $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{C1-C2 алкил}$; или $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{NH}-$; где в каждом случае, R^1 представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, и R^2 представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), Cyc^3 , гидроксис C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), hetCyc^7 , Ar^3 , $\text{Ar}^3\text{C1-C3 алкил}-$, гидроксис C1-C6 алкокси или (3-6C циклоалкил) $\text{CH}_2\text{O}-$.

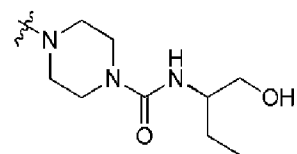
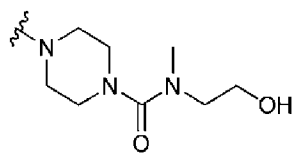
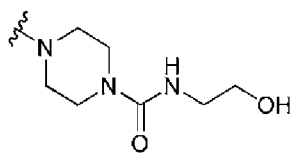
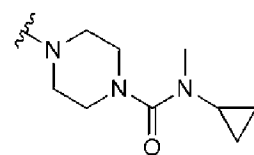
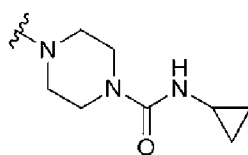
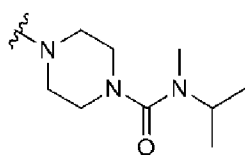
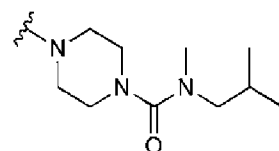
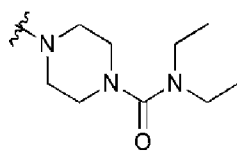
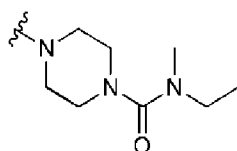
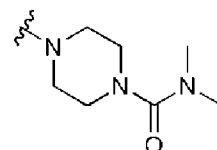
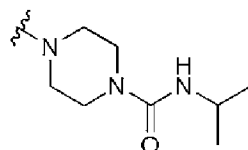
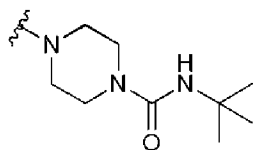
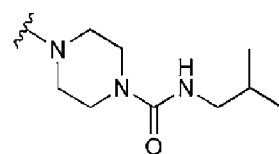
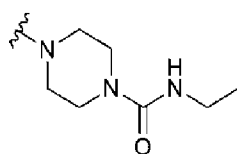
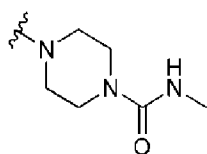
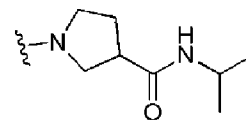
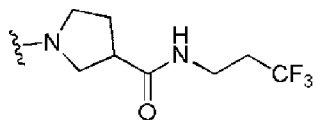
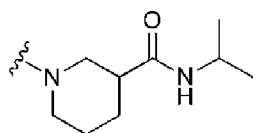
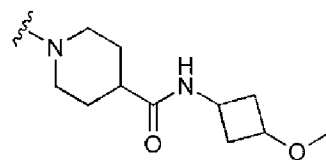
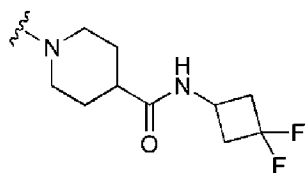
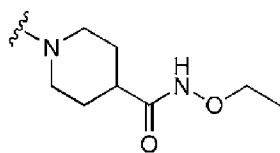
[00247] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$; $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена фенилом; $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{C1-C2 алкил}$; или $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{NH}-$; где в каждом случае, R^1 представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^2 представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), Cyc^3 , гидроксис C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), hetCyc^7 , Ar^3 или $\text{Ar}^3\text{C1-C3 алкил}$.

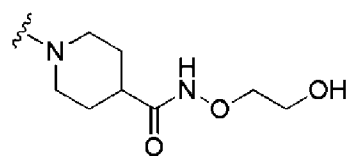
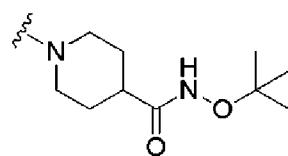
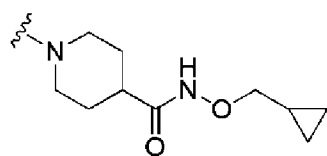
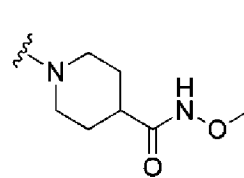
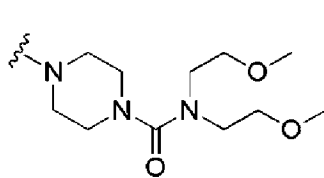
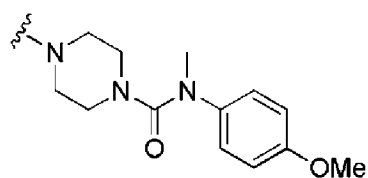
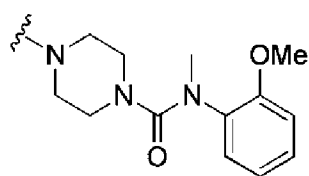
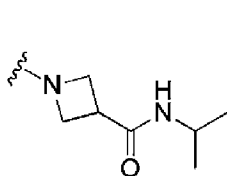
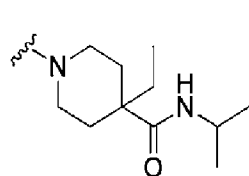
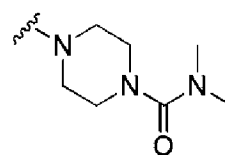
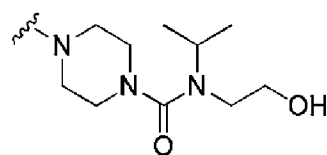
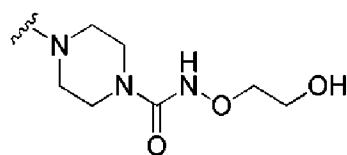
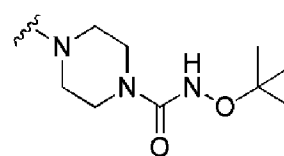
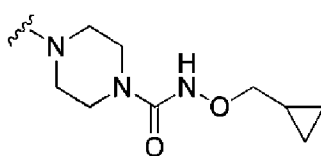
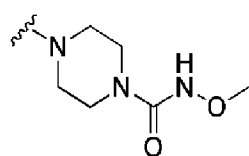
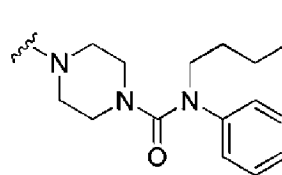
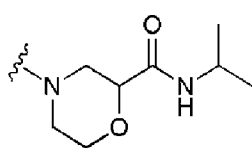
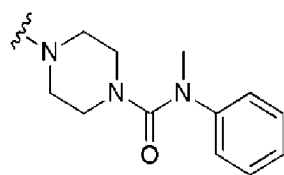
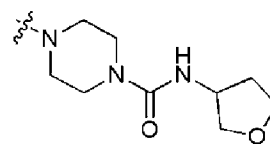
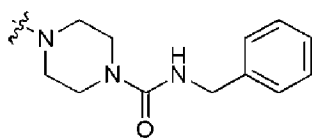
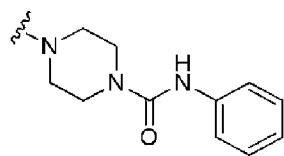
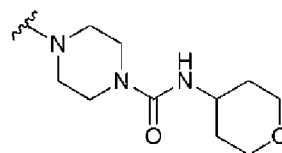
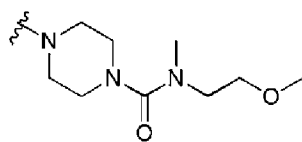
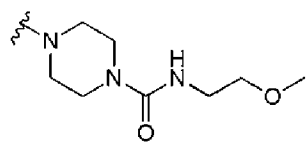
[00248] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$, где R^1 представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, и R^2 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), Cyc^3 , гидроксис C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), hetCyc^7 , Ar^3 , $\text{Ar}^3\text{C1-C3 алкил}-$, гидроксис C1-C6 алкокси или (3-6C циклоалкил) $\text{CH}_2\text{O}-$. В одном варианте осуществления, hetCyc^1 представляет собой пирролидинил, пиперидинил (необязательно замещенный C1-C3 алкилом),

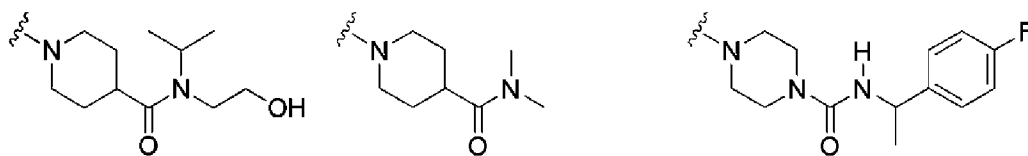
пиперазинил, морфолинил или азетидинил. В одном варианте осуществления, hetCys¹ представляет собой пирролидинил, пиперидинил (необязательно замещенный C1-C3 алкилом), пиперазинил, или морфолинил.

[00249] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой R¹R²NC(=O)-, включают структуры:

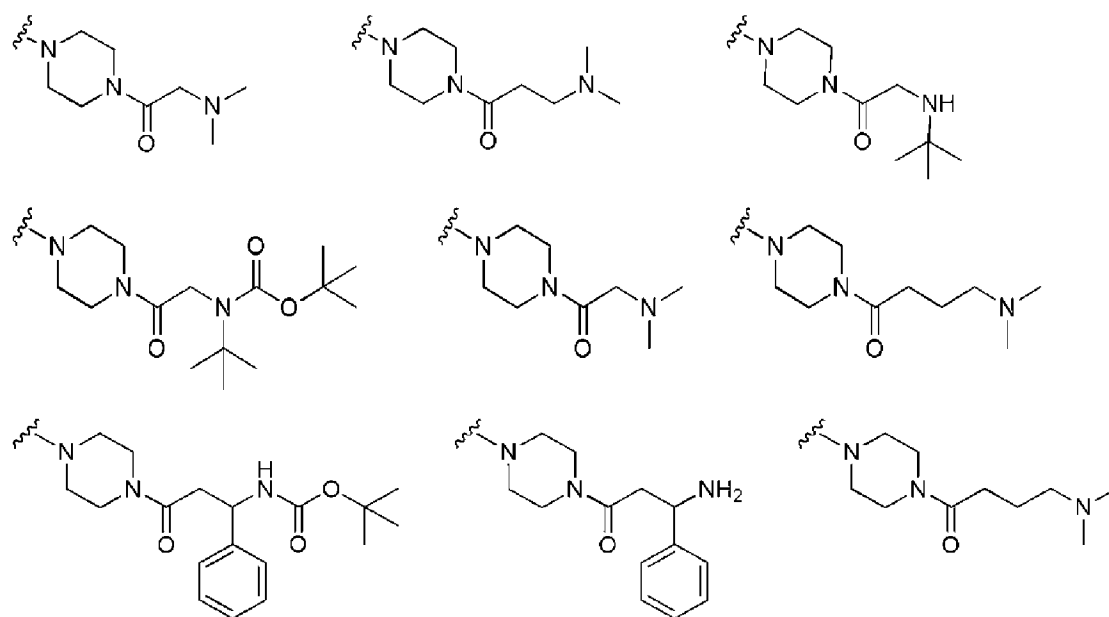




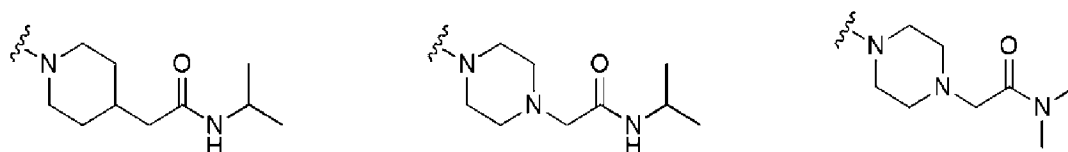


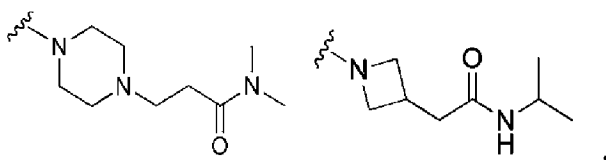


[00250] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где C1-C3 алкильная часть необязательно замещена фенилом. В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^2 представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора) или (C1-C6 алкокси) $\text{C}(=\text{O})-$. Неограничивающие примеры включают структуры:

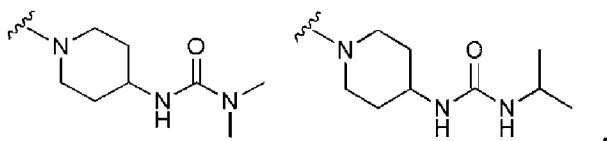


[00251] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{C1-C2 алкил}$. В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^2 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

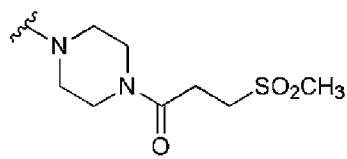




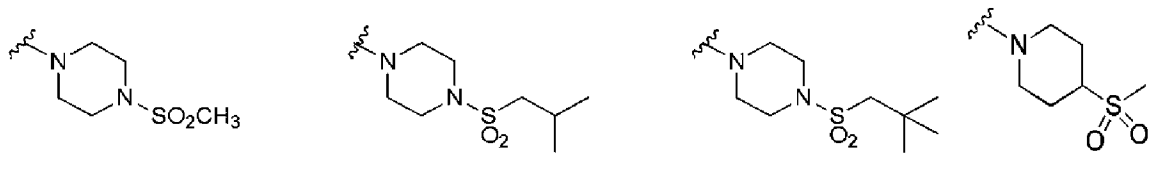
[00252] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой R¹R²NC(=O)NH-, где R¹ представляет собой H или C1-C6 алкил, и R² представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:



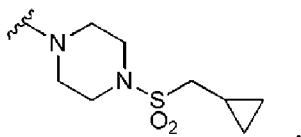
[00253] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой CH₃SO₂(C1-C6 алкил)C(=O)-. Неограничивающим примером является структура:



[00254] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C1-C6 алкил)SO₂-. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00255] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C3-C6 циклоалкил)CH₂SO₂-. Неограничивающим примером является структура:

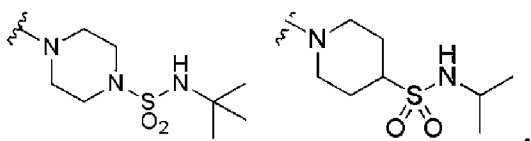


[00256] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой hetCys⁵-SO₂-, где hetCys⁵ представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N. Неограничивающие

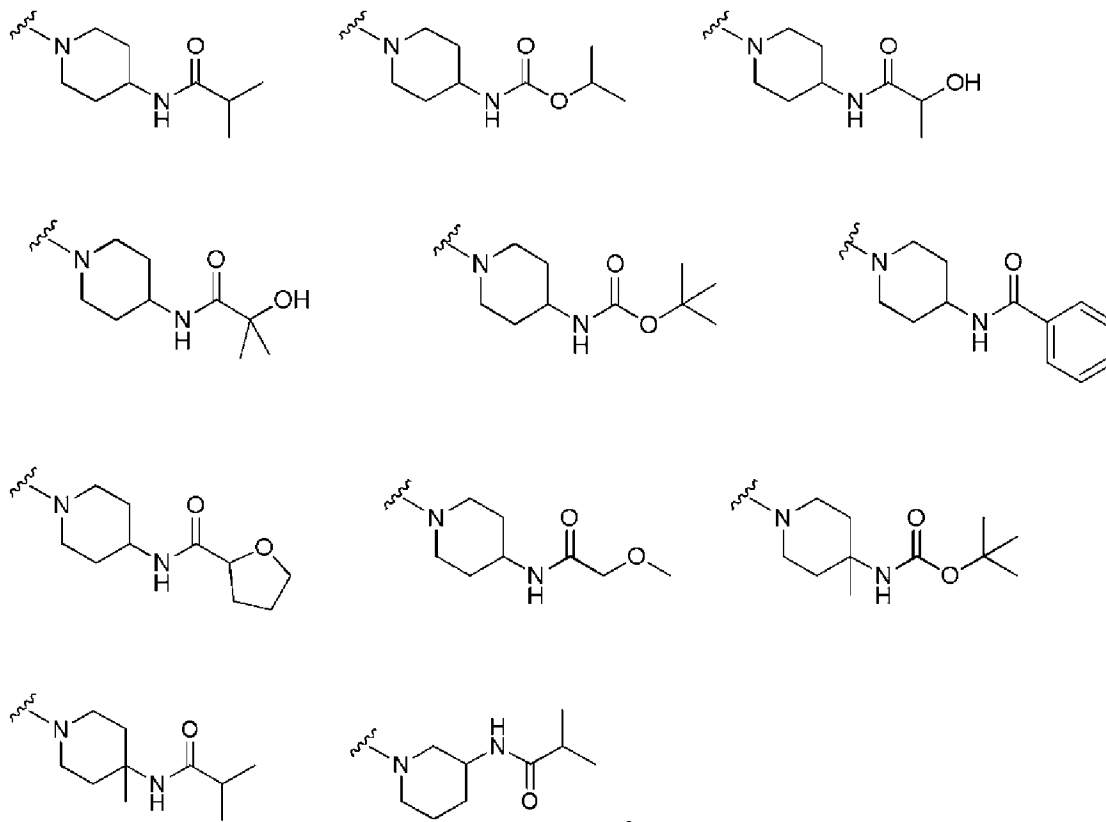
примеры включают структуры:



[00257] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc¹, и E представляет собой R⁴R⁵NSO₂-, где R⁴ и R⁵ представляют собой независимо H или C1-C6 алкил. Неограничивающие примеры включают структуры:

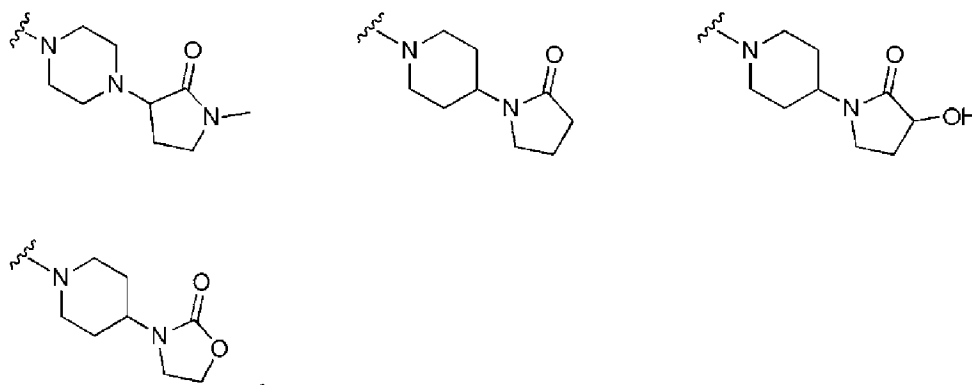


[00258] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc¹, и E представляет собой R⁶C(=O)NH-, где R⁶ представляет собой C1-C6 алкил, гидроксигетCyc¹ алкил, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)(C1-C6 алкил), фенил или hetCyc⁸. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00259] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc¹, и E представляет собой hetCyc⁶, где hetCyc⁶ представляет собой 5 членное гетероциклическое кольцо, имеющее

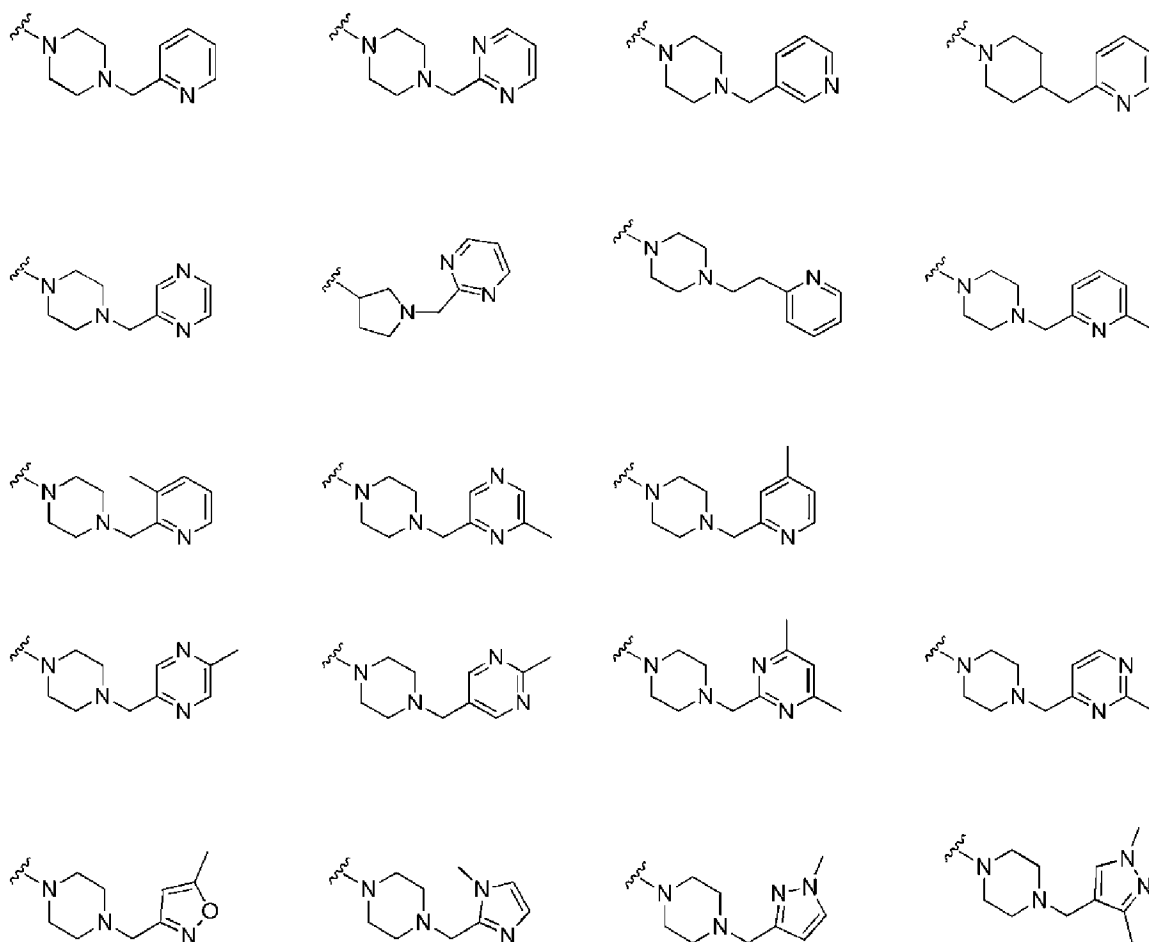
один или два кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где кольцо замещено с помощью оксо, и где кольцо дополнительно необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH и C1-6 алкила. Неограничивающие примеры включают структуры:

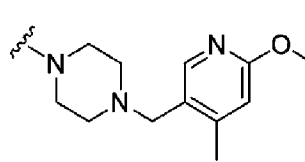
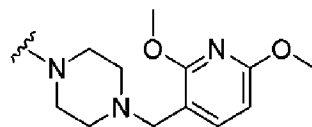
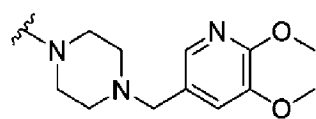
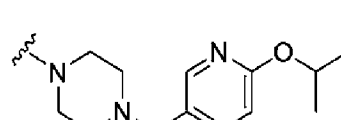
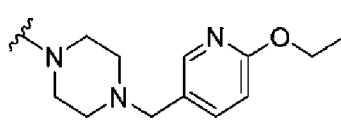
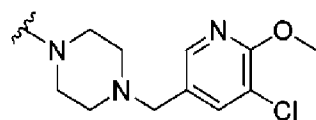
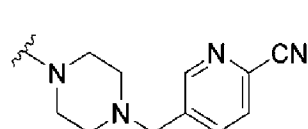
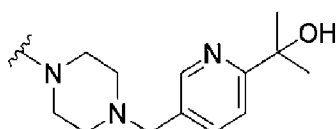
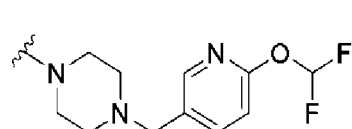
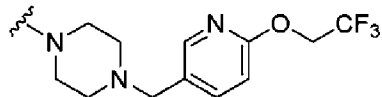
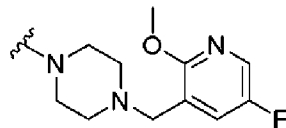
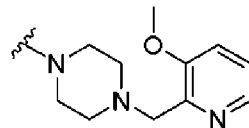
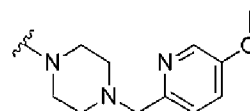
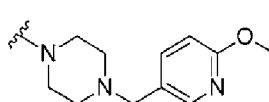
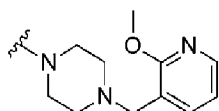
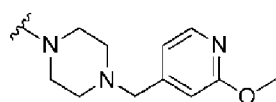
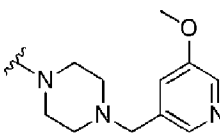
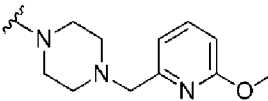
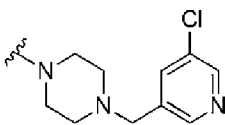
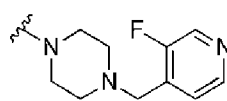
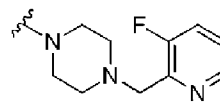
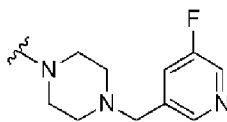
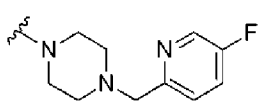
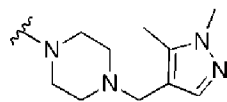
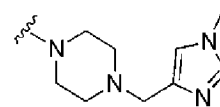
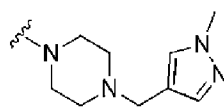
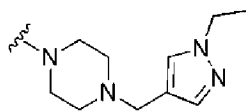
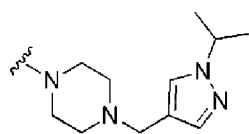


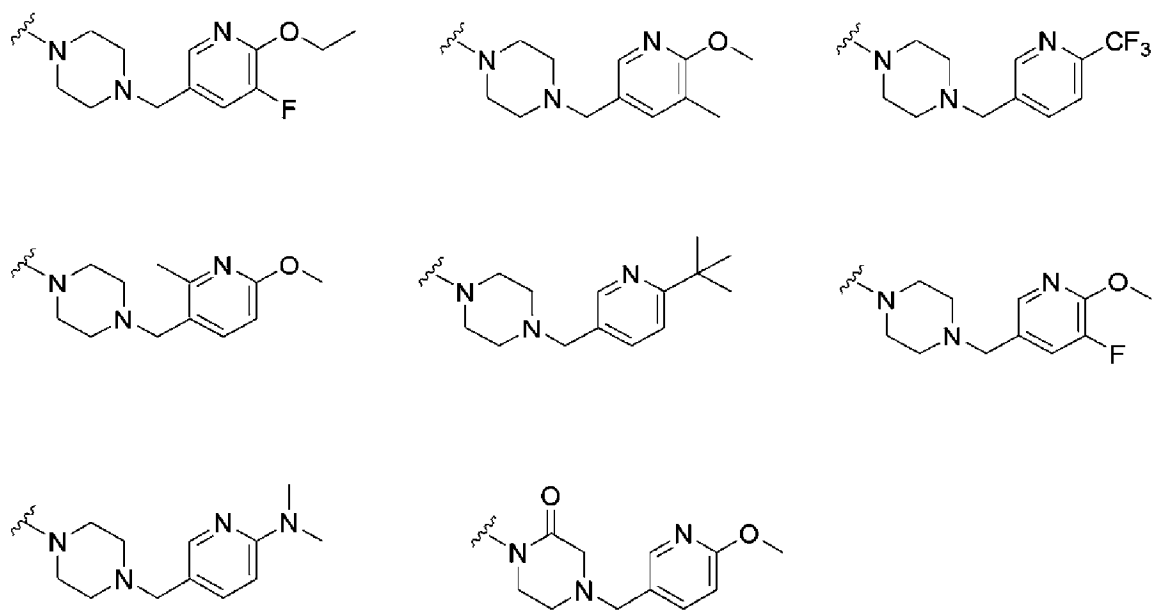
[00260] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил, где hetAr^2 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^1 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил, где hetAr^2 представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксигC1-C6 алкила, CN и $(\text{R}^a\text{R}^b\text{N})\text{C1-C6}$ алкила; и hetCyc^1 представляет собой пиперазинил (необязательно замещенный с помощью оксо), пиперидинил или пирролидинил. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксигC1-C6 алкила, CN и $(\text{R}^a\text{R}^b\text{N})\text{C1-C6}$ алкила. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси

(необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксис1-с6 алкила, CN и (R^aR^bN)с1-с6 алкила. В одном варианте осуществления, hetAr² представляет собой пиридил, необязательно замещенный с помощью с1-с6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора). В одном варианте осуществления, hetAr² представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, с1-с6 алкила, трифторс1-с6 алкила, с1-с6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксис1-с6 алкила, CN и (R^aR^bN)с1-с6 алкила.

[00261] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой hetAr²с1-с6 алкил, включают структуры:

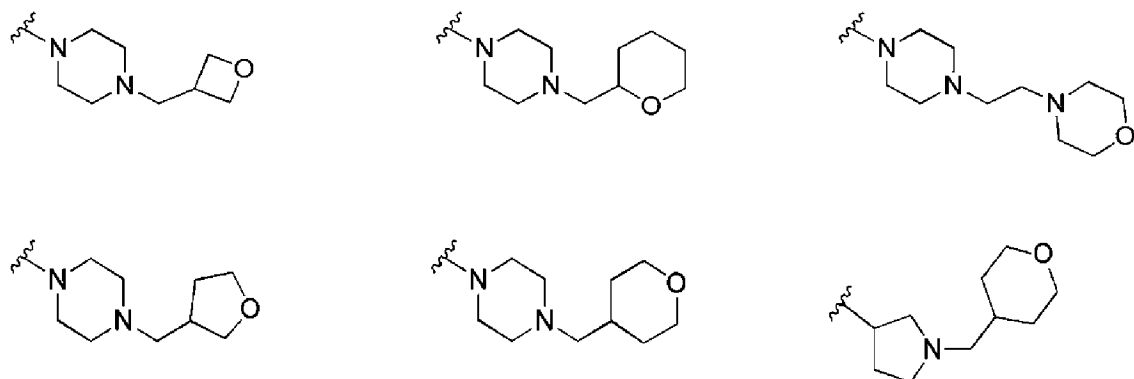


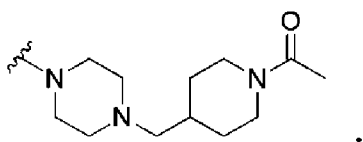




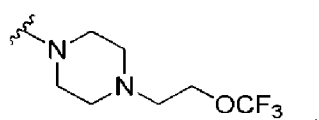
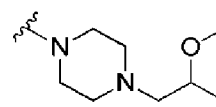
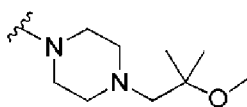
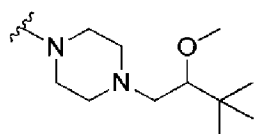
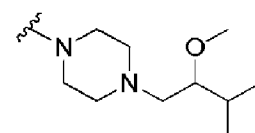
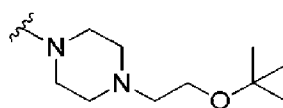
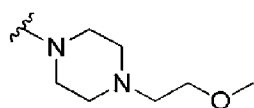
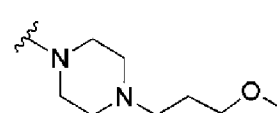
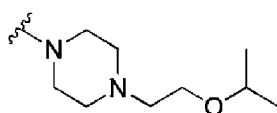
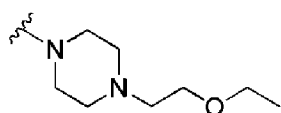
[00262] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $(\text{hetCys}^4)\text{C1-C6}$ алкил, где hetCys^4 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, E представляет собой $(\text{hetCys}^4)\text{C1-C6}$ алкил, где hetCys^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью $(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$. В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $\text{hetCys}^4(\text{C1-C2 алкил})$, где hetCys^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью $(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$.

[00263] Неограничивающие варианты осуществления, когда D представляет собой hetCys^1 , и E представляет собой $(\text{hetCys}^4)\text{C1-C6}$ алкил, включают структуры:

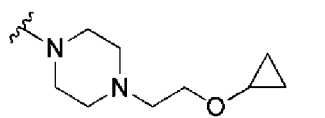




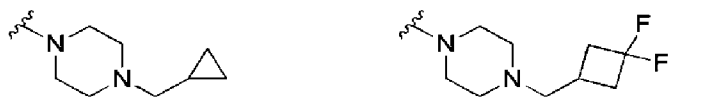
[00264] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, где указанная алкоксильная часть необязательно замещена с помощью 1-3 атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



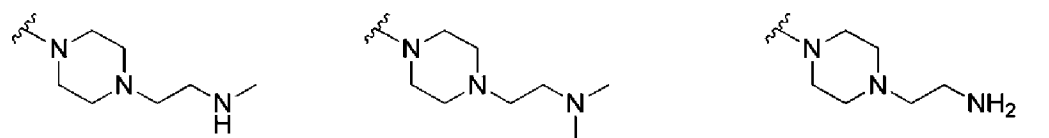
[00265] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C3-C6 циклоалкокси)C1-C6 алкил. Неограничивающим примером является структура:



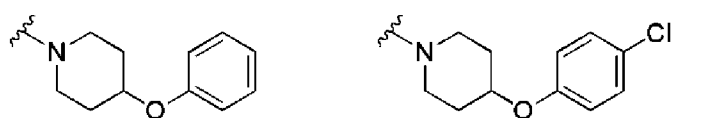
[00266] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью 1-2 атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



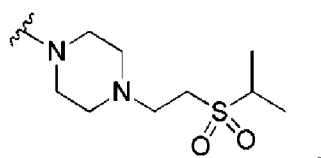
[00267] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (R^gR^hN)C1-C6 алкил, где R^g и R^h представляют собой независимо H или C1-C6 алкил. Неограничивающие примеры включают структуры:



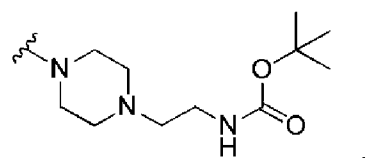
[00268] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой Ar²-O-, где Ar² определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Ar² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами. Неограничивающие примеры включают структуры:



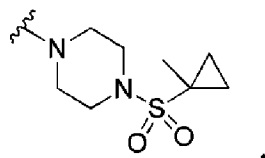
[00269] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкил. Неограничивающим примером является структура:



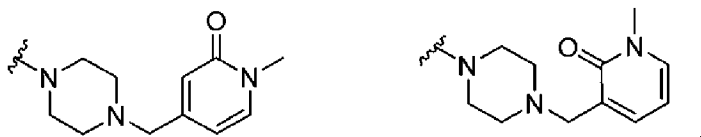
[00270] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C1-C6 алкокси)C(=O)NHC1-C6 алкил. Неограничивающим примером является структура:



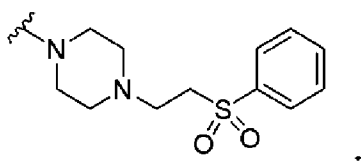
[00271] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (C3-C6 циклоалкил)SO₂-, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью C1-C6 алкила. Неограничивающий пример включает структуру:



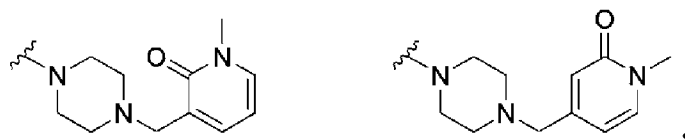
[00272] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (N-(C1-C3 алкил)пиридионил)C1-C3 алкил. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00273] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (Ar⁴SO₂)C1-C6 алкил, где Ar⁴ определен для формулы I. В одном варианте осуществления, Ar⁴ представляет собой незамещенный фенил. Неограничивающий пример, когда D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (Ar⁴SO₂)C1-C6 алкил, включает структуру:



[00274] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys¹, и E представляет собой (N-(C1-C3 алкил)пиридионил)C1-C3 алкил. Неограничивающие примеры включают структуры:



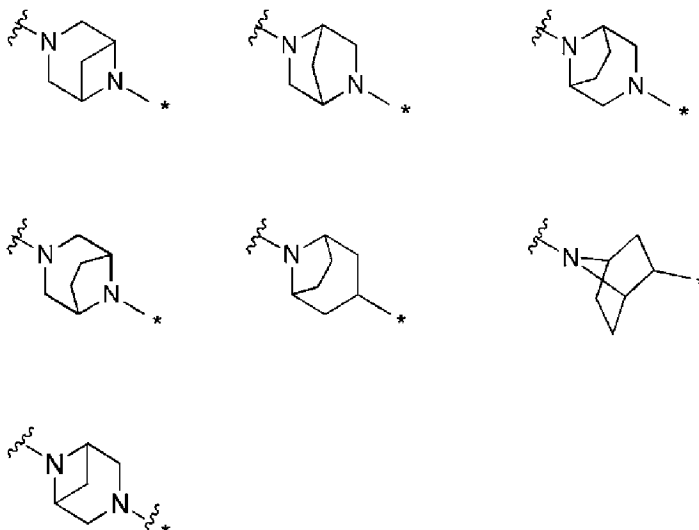
[00275] В одном варианте осуществления группы D-E, D представляет собой hetCys¹ (где hetCys¹ представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 2 кольцевых атома и необязательно замещенное с помощью C3-C6 циклоалкилиденового кольца или оксогруппы), и группа E расположена на кольцевом атоме азота кольца D, где E выбирают из (a) водорода, (d) C1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (e) гидроксис C1-C6 алкила, необязательно

замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (h) (C1-C6 алкокси)гидрокси C1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (l) (C1-C6 алкокси)(C1-C6 алкил)C(=O)-, (n) Cys¹, (o) Cys¹C(=O)-, (p) Cys¹(C1-C6 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, фтора, C1-C3 алкокси и R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, (q) hetCys⁴, (r) hetCys⁴C(=O)-, (s) hetCys⁴(C1-C3 алкил)C(=O)-, (t) (hetCys⁴)C(=O)C1-C2 алкил, (w) Ar²C(=O)-, (x) Ar²C1-C6 алкил, (y) (Ar²)гидрокси C2-C6 алкил, (z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, (aa) hetAr²C(=O)-, (bb) (hetAr²)гидроксиC2-C6 алкил, (cc) hetAr²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, (dd) R¹R²NC(=O)-, (ee) R¹R²N(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена фенилом, (ff) R¹R²NC(=O)C1-C2 алкила, (hh) CH₃SO₂(C1-C6 алкил)C(=O)-, (ii) (C1-C6 алкил)SO₂-, (jj) (C3-C6 циклоалкил)CH₂SO₂-, (kk) hetCys⁵-SO₂-, (ll) R⁴R⁵NSO₂-, (nn) hetCys⁶, (oo) hetAr²C1-C6 алкила, (pp) (hetCys⁴)C1-C6 алкила, (qq) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, где указанная алкоксильная часть необязательно замещена с помощью 1-3 атомов фтора, (rr) (C3-C6 циклоалкокси)C1-C6 алкила, (ss) (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкила, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью 1-2 атомов фтора, (tt) (R^gR^hN)C1-C6 алкила, где R^g и R^h представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, (vv) (C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкила, (ww) (C1-C6 алкокси)C(=O)NHC1-C6 алкила, (C3-C6 циклоалкил)SO₂-, где

указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью C1-C6 алкила, (yy) (C3-C6 циклоалкил)SO₂-, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью C1-C6 алкила, (aaa) (N-(C1-C3 алкил)пиридионил)C1-C3 алкила или (bbb) (Ar⁴SO₂)C1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, D представляет собой пиперазинильное кольцо.

[00276] В одном варианте осуществления группы D-E, D представляет собой пиперидинил, пирролидинил, азетидинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен C1-C3 алкилом, фторC1-C3 алкилом, дифторC1-C3 алкилом или трифторC1-C3 алкилом, где E выбирают из (a) водорода, (b) OH, (c) R^aR^bN-, (f) C1-C6 алкокси, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (g) гидроксид(C1-C6 алкокси), необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (m) HC(=O)-, (r) hetCyc⁴C(=O)-, (u) hetCyc⁴C(=O)NH-, (v) Ar², (dd) R¹R²NC(=O)-, (x) Ar²C1-C6 алкила, (ff) R¹R²NC(=O)C1-C2 алкила, (gg) R¹R²NC(=O)NH-, (ii) (C1-C6 алкил)SO₂-, (ll) R⁴R⁵NSO₂-, (mm) R⁶C(=O)NH-, (nn) hetCyc⁶ или (uu) Ar²-O-. В одном варианте осуществления, D представляет собой пиперидинильное кольцо.

[00277] В одном варианте осуществления формулы I, D представляет собой hetCyc², где hetCyc² представляет собой 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила. В одном варианте осуществления, hetCyc² представляет собой 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила. В одном варианте осуществления, hetCyc² является незамещенным. Неограничивающие примеры D, когда он представляет собой hetCyc², включают структуры:

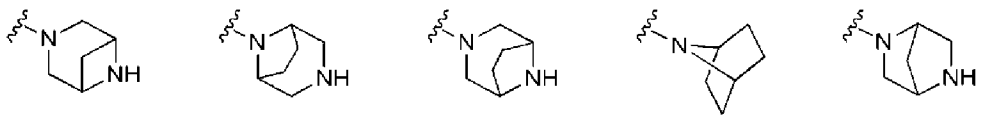


где символ звездочки указывает на точку присоединения к группе E.

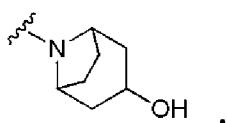
[00278] В одном варианте осуществления формулы I, D представляет собой hetCys^2 , и E представляет собой (a) водород, (b) OH, (c) $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил, (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (e) гидроксис C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (f) C1-C6 алкокси необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (i) (C1-C6 алкил) $\text{C}(=\text{O})-$ необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (k) (C1-C6 алкокси) $\text{C}(=\text{O})-$, (o) $\text{Cys}^1\text{C}(=\text{O})-$, (w) $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})-$, (x) $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил, (y) $(\text{Ar}^2)\text{гидроксис C2-C6}$ алкил, (aa) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, (cc) $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксис C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, (ee) $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где указанная алкильная часть необязательно замещена фенилом, (oo) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил или (qq) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, где указанная алкоксильная часть необязательно замещена с помощью 1-3 атомов

фтора.

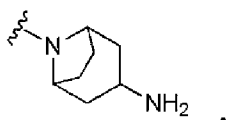
[00279] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys², и E представляет собой водород. Неограничивающие примеры включают структуры:



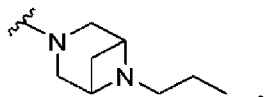
[00280] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys², и E представляет собой OH. Неограничивающим примером является структура:



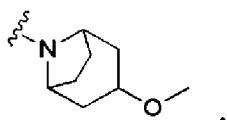
[00281] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys², и E представляет собой R^aR^bN-, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил. В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys², и E представляет собой R^aR^bN-, где R^a и R^b представляют собой H. Неограничивающим примером является структура:



[00282] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys², и E представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающий пример включает структуру:



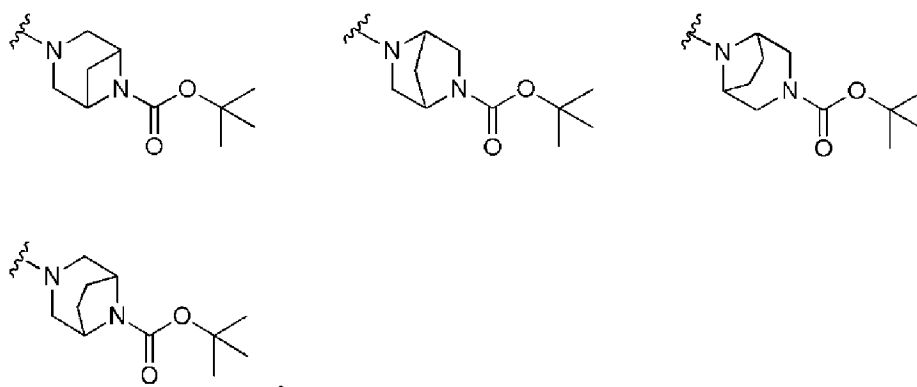
[00283] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys², и E представляет собой C1-C6 алкокси, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающим примером является структура:



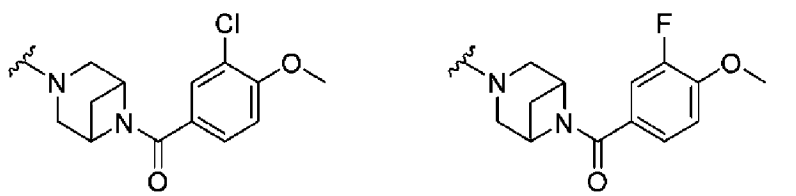
[00284] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc², и E представляет собой (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00285] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc², и E представляет собой (C1-C6 алкокси)C(=O)-. Неограничивающие примеры включают структуры:

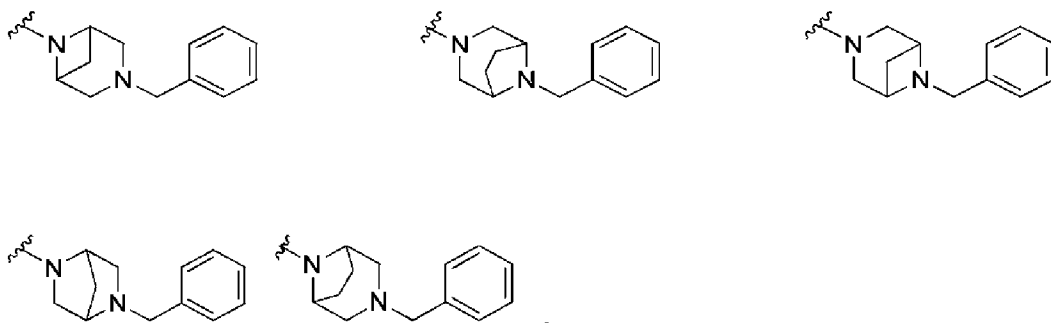


[00286] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc², и E представляет собой Ar²C(=O)-, где Ar² определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Ar² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора). Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc², и E представляет собой Ar²C(=O), включают структуры:

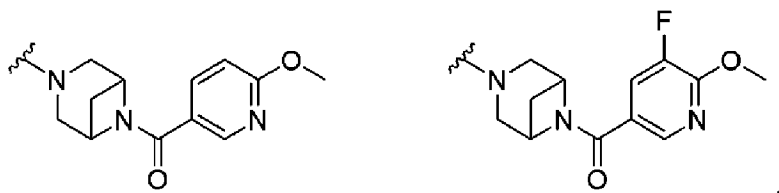


[00287] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc², и E представляет собой Ar²C1-C6 алкил, где Ar² определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Ar² представляет собой незамещенный фенил. Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc², и E представляет

собой $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил, включают структуры:

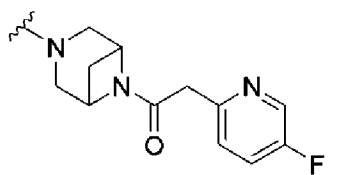


[00288] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^2 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, где hetAr^2 определен для формулы I. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксисC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN и $\text{R}'\text{R}''\text{N}-$, где R' и R'' представляют собой независимо H или C1-C3 алкил. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора). Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCys^2 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, включают структуры:

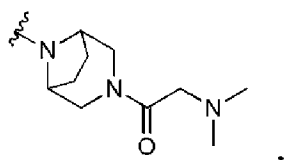


[00289] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys^2 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксисC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, и hetAr^2 определен для формулы I. В одном варианте осуществления, E представляет собой $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть является незамещенной. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксидC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN и $\text{R}'\text{R}''\text{N}-$, где R' и R'' представляют собой независимо H или C1-C3 алкил. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена. Неограничивающий пример, когда D представляет собой hetCyc^2 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, включает структуру:

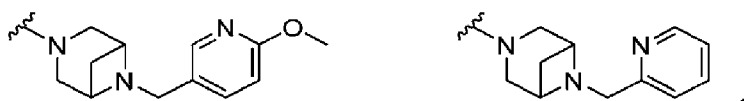


[00290] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^2 , и E представляет собой $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$. Неограничивающим примером является структура:

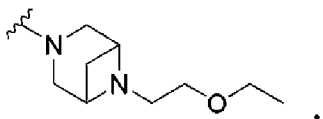


[00291] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^2 , и E представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C1-C6 алкил}$, где hetAr^2 определен для формулы I. В одном варианте осуществления, E представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C1-C6 алкил}$, где алкильная часть является незамещенной. В одном варианте осуществления, hetAr^2 представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2

кольцевых атомов азота и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксидC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN и R'R''N-, где R' и R'' представляют собой независимо H или C1-C3 алкил. В одном варианте осуществления, hetAr² представляет собой пиридил, необязательно замещенный с помощью C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора). Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCys², и E представляет собой hetAr²C1-C6 алкил, включают структуры:



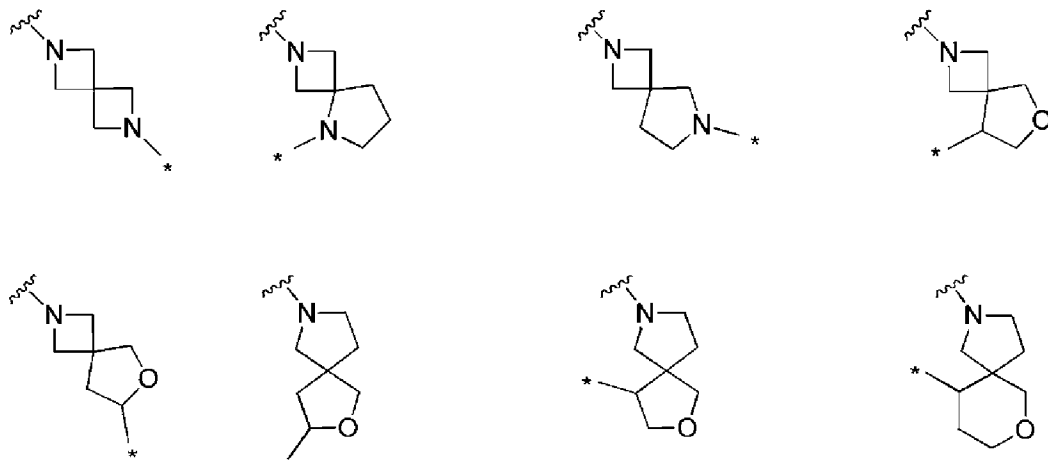
[00292] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys², и E представляет собой (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, где указанная алкоксильная часть необязательно замещена с помощью 1-3 атомов фтора. Неограничивающий пример включает структуру:

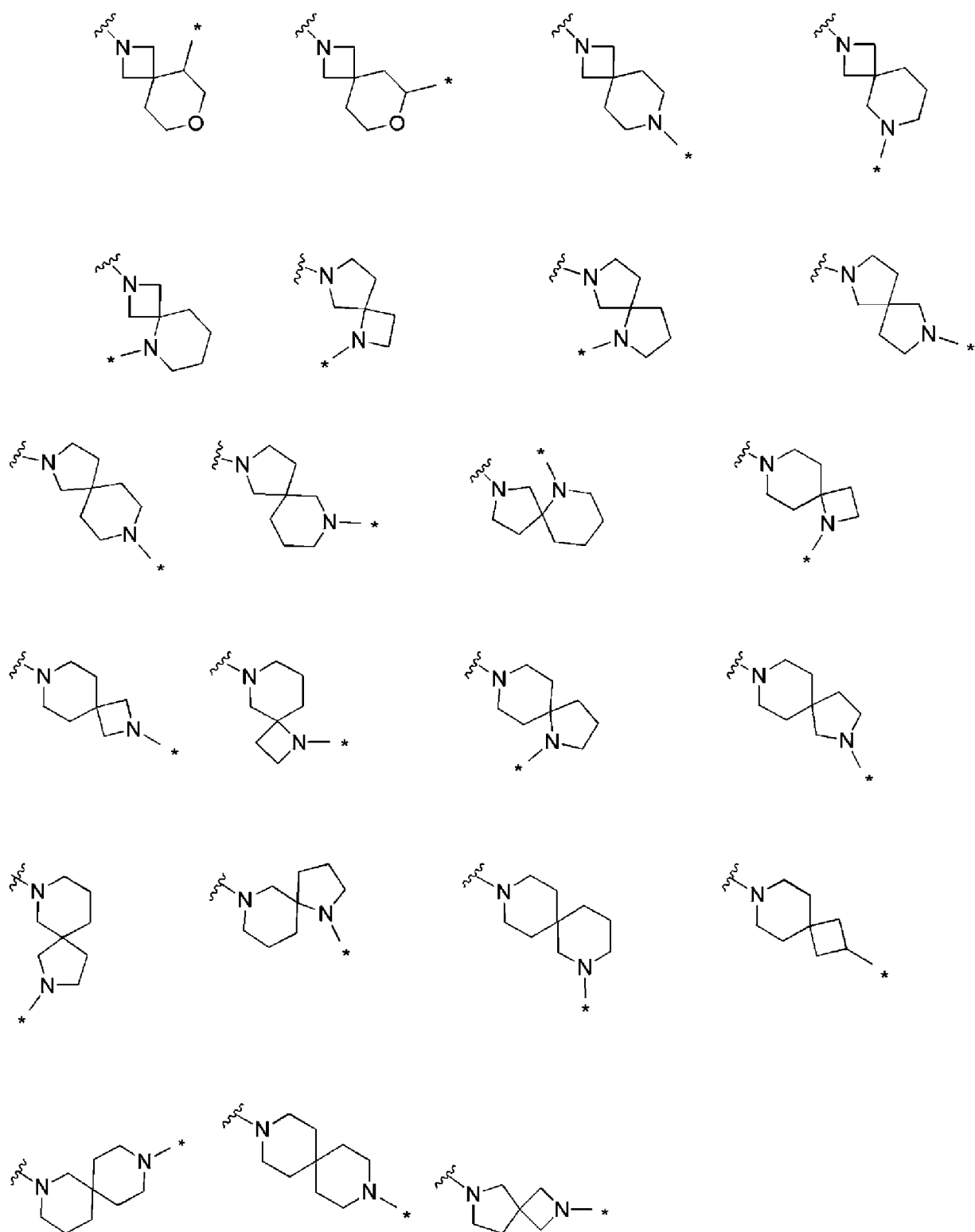


[00293] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys² (где hetCys² представляет собой 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее два кольцевых атома азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C1-C3 алкила), и E расположен на кольцевом атоме азота в hetCys², где E представляет собой (a) водород, (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (w) Ar²C(=O)-, (x) Ar²C1-C6 алкил, (aa) hetAr²C(=O)-, (oo) hetAr²C1-C6 алкил, или (qq) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, где указанная алкоксильная часть необязательно замещена с помощью 1-3 атомов фтора.

[00294] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^2 (где hetCyc^2 представляет собой 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила), и E расположено на кольцевом углеродном атоме в hetCyc^2 , где E представляет собой (b) OH, (c) $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил, или (f) C1-C6 алкокси, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора.

[00295] В одном варианте осуществления формулы I, D представляет собой hetCyc^3 , где hetCyc^3 представляет собой 7-11 членное гетероспироциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и где кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом. В одном варианте осуществления, hetCyc^3 является незамещенным. Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc^3 , включают структуры:





где символ звездочки указывает на точку присоединения к группе E.

[00296] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys³, и E выбирают из (a) водорода, (c) R^aR^bN-, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил, (d) C1-C6 алкила, необязательно

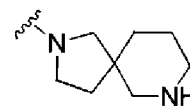
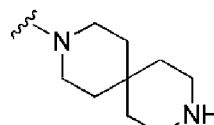
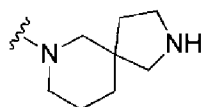
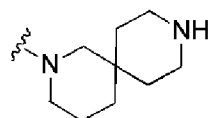
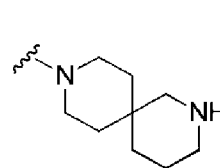
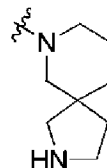
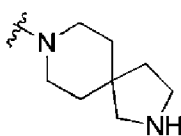
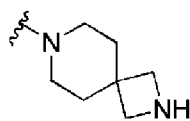
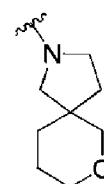
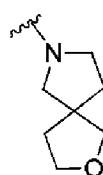
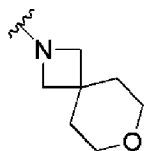
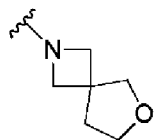
замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (e) гидроксиC1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (o) Cys¹C(=O)-, (p) Cys¹(C1-C6 алкил)C(=O)-, (r) hetCys⁴C(=O)-, (w) Ar²C(=O)-, (x) Ar²C1-C6 алкила, (y) (Ar²)гидрокси C2-C6 алкила, (z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, (dd) R¹R²NC(=O)-, (ee) R¹R²N(C1-C3 алкил)C(=O)-, (mm) R⁶C(=O)NH-, (xx) (C3-C6 циклоалкокси)C(=O)- и (zz) Ar⁴CH₂OC(=O)-.

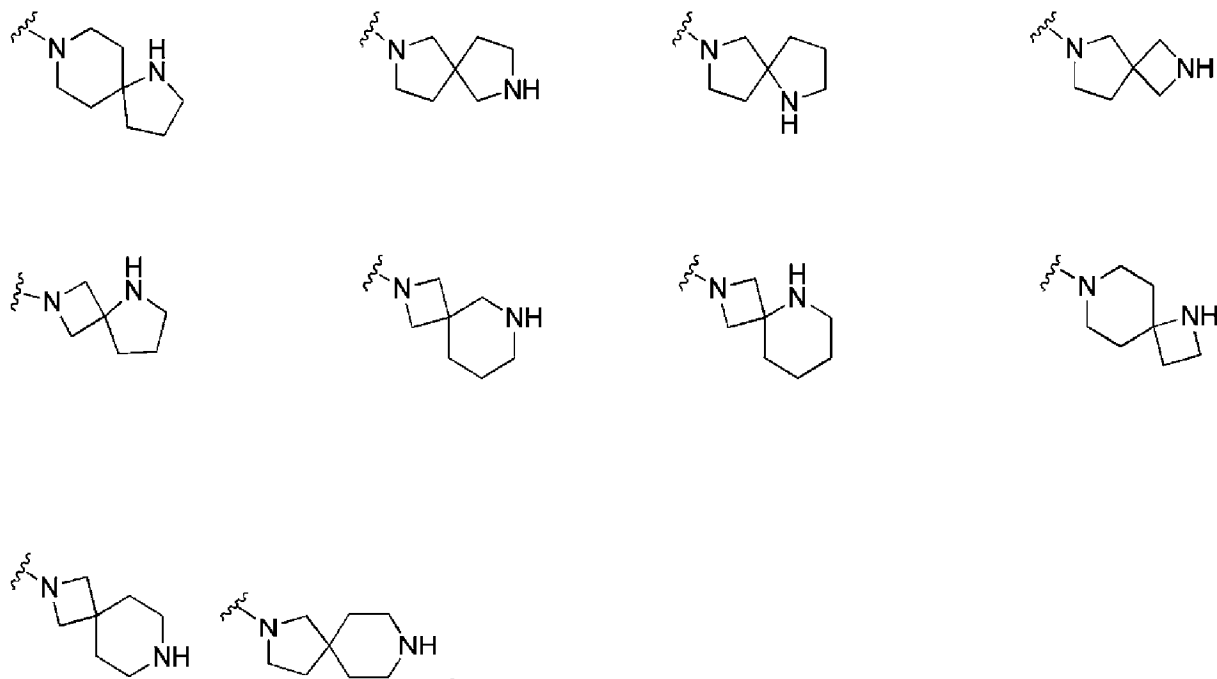
[00297] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys³ (где hetCys³ представляет собой 7-11 членное гетероспироциклическое кольцо, имеющее два кольцевых атома азота), где кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом), и E расположен на кольцевом атоме азота в кольце D, и E выбирают из (a) водорода, (d) C1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (e) гидроксиC1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора, (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (o) Cys¹C(=O)-, (p) Cys¹(C1-C6 алкил)C(=O)-, (r) hetCys⁴C(=O)-, (w) Ar²C(=O)-, (x) Ar²C1-C6 алкила, (y) (Ar²)гидрокси C2-C6 алкила, (z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного

с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксис1-с6 алкила, с1-с6 алкокси и $R^e R^f N-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или с1-с6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азициклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, (dd) $R^1 R^2 NC(=O)-$, (ee) $R^1 R^2 N(с1-с3 алкил)C(=O)-$, (xx) $(с3-с6 циклоалкокси)C(=O)-$ и (zz) $Ar^4 CH_2 OC(=O)-$.

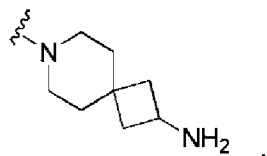
[00298] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc³ (где hetCyc³ представляет собой 7-11 членное гетероспироциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом азота, где кольцо необязательно замещено с1-с3 алкилом), и E расположен на кольцевом углеродном атоме в кольце D, и E выбирают из (a) водорода, (c) $R^a R^b N-$, где R^a представляет собой H или с1-с6 алкил, и R^b представляет собой H, с1-с6 алкил или фенил, и (mm) $R^6 C(=O)NH-$.

[00299] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc³, и E представляет собой водород. Неограничивающие примеры включают структуры:

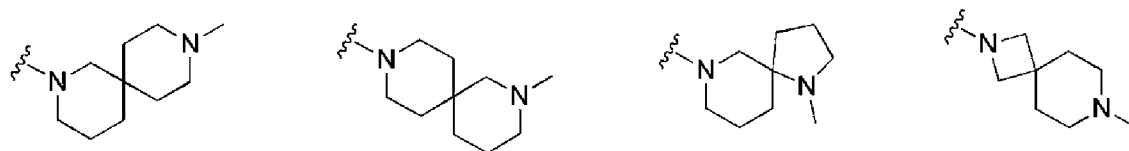




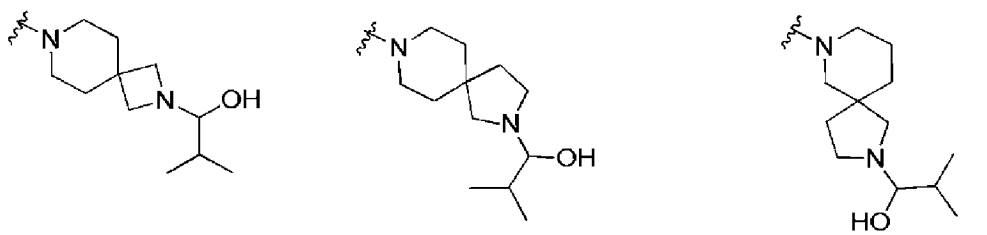
[00300] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys³, и E представляет собой R^aR^bN-, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил. В одном варианте осуществления, R^a и R^b представляют собой H. Неограничивающим примером является структура:



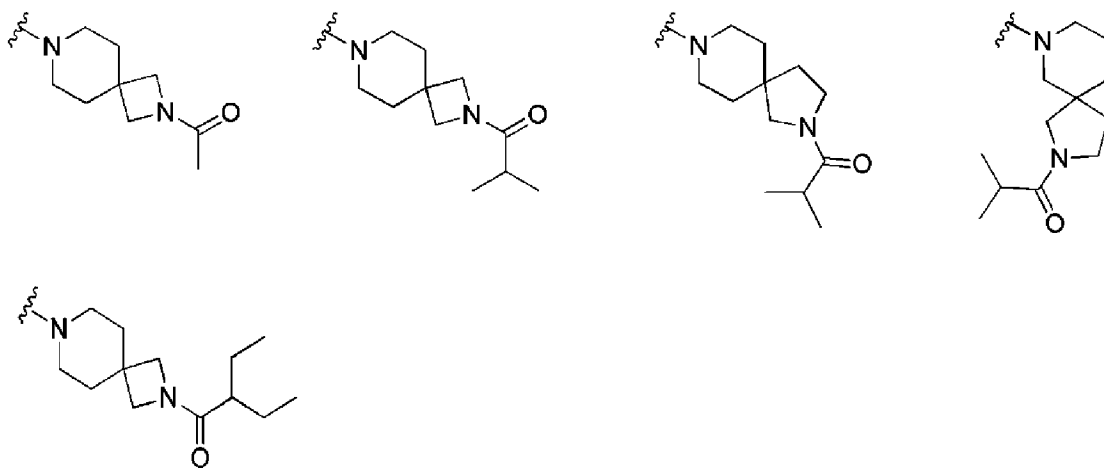
[00301] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys³, и E представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



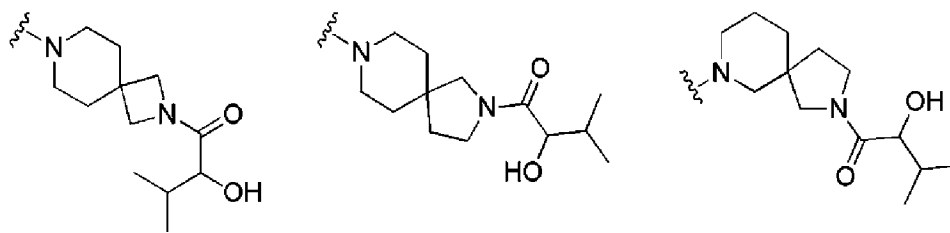
[00302] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys³, и E представляет собой гидроксис C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



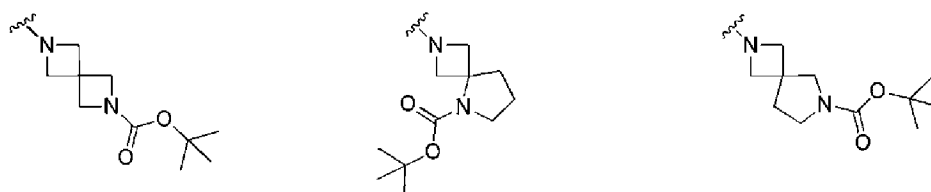
[00303] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys³, и E представляет собой (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:

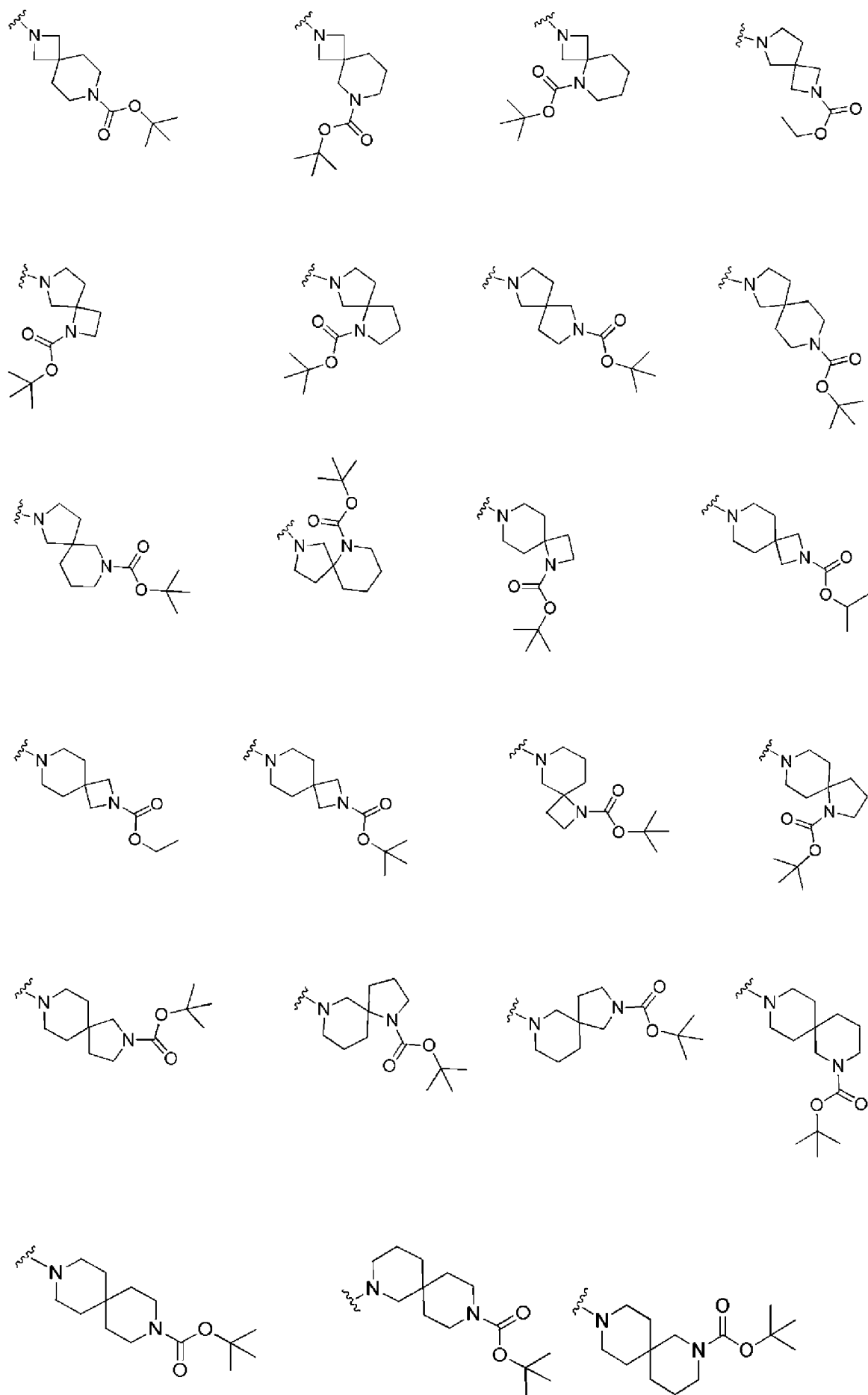


[00304] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys³, и E представляет собой (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



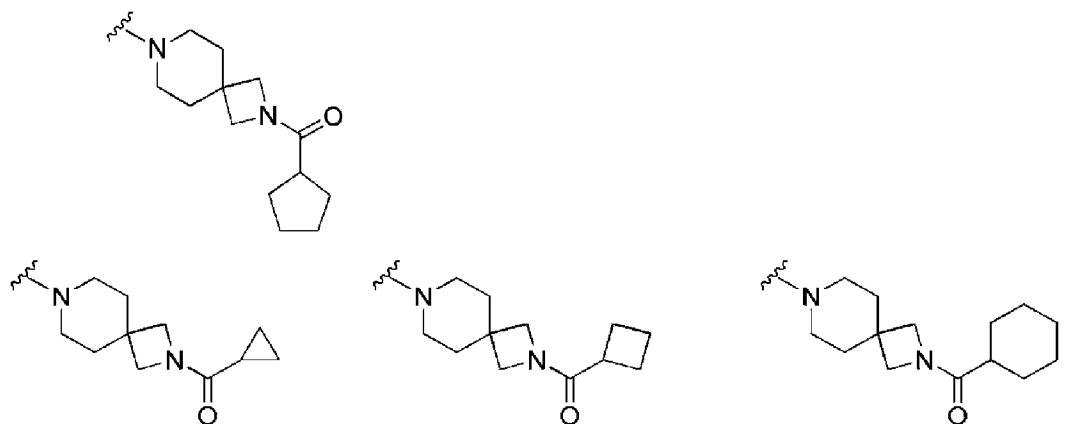
[00305] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCys³, и E представляет собой (C1-C6 алкокси)C(=O)-. Неограничивающие примеры включают структуры:





[00306] В одном варианте осуществления, D представляет

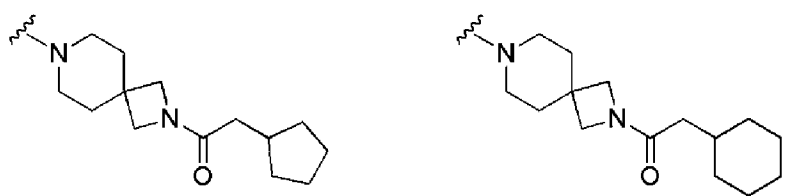
собой hetCyc^3 , и E представляет собой $\text{Cyc}^1\text{C}(=\text{O})-$, где Cyc^1 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Cyc^1 является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00307] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^3 , и E представляет собой $\text{Cyc}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными их группы, состоящей из OH, фтора, C1-C3 алкокси и $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}-$, где R^c и R^d представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, и Cyc^1 определен для общей формулы I.

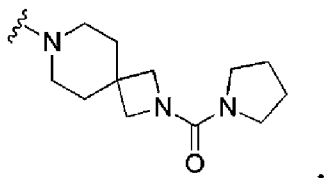
[00308] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^3 , и E представляет собой $\text{Cyc}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где указанная алкильная часть является незамещенной, и Cyc^1 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Cyc^1 представляет собой незамещенный C3-C6 циклоалкил.

[00309] Неограничивающие примеры, когда D представляет собой hetCyc^3 , и E представляет собой $\text{Cyc}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, включают структуры:

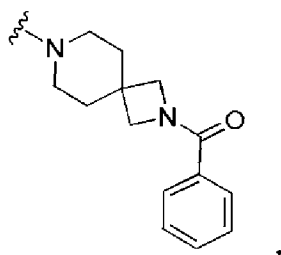


[00310] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^3 , и E представляет собой $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$, где hetCyc^4 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, hetCyc^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо,

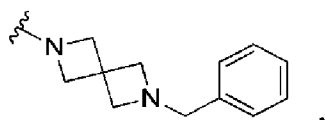
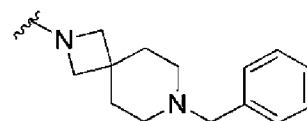
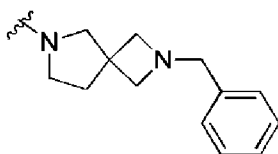
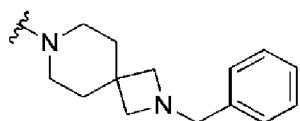
имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное кольцо является незамещенным. Неограничивающим примером, когда D представляет собой hetCyc^3 , и E представляет собой $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$, является структура:



[00311] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^3 , и E представляет собой $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})-$, где Ar^2 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, Ar^2 является незамещенным. Неограничивающим примером является структура:

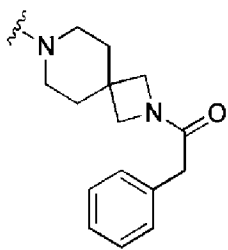


[00312] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^3 , и E представляет собой $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил. В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, который является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

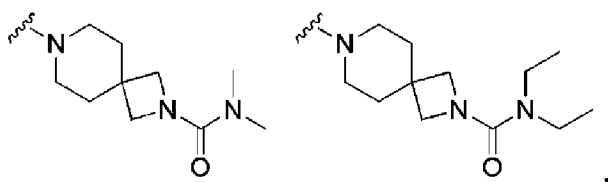


[00313] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc^3 , и E представляет собой $\text{Ar}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила,

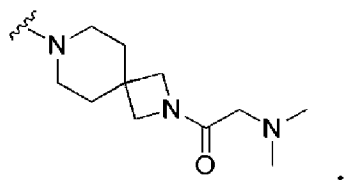
гидроксис1-С6 алкила, С1-С6 алкокси и $R^e R^f N-$, где R^e и R^f представляют собой независимо Н или С1-С6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, и Ar^2 определен для общей формулы I. В одном варианте осуществления, D представляет собой $hetCys^3$, и E представляет собой $Ar^2(C1-C3 \text{ алкил})C(=O)-$, где алкильная часть является незамещенной. В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, который является незамещенным. Неограничивающим примером является структура:



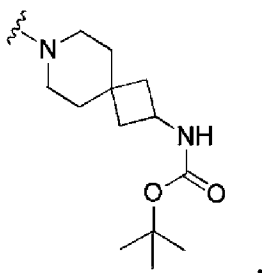
[00314] В одном варианте осуществления, D представляет собой $hetCys^3$, и E представляет собой $R^1 R^2 NC(=O)-$, где R^1 и R^2 определены для общей формулы I. В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой Н или С1-С6 алкил, и R^2 представляет собой Н или С1-С6 алкил, необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



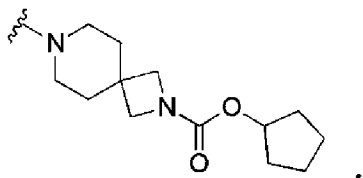
[00315] В одном варианте осуществления, D представляет собой $hetCys^3$, и E представляет собой $R^1 R^2 N(C1-C3 \text{ алкил})C(=O)-$, где С1-С3 алкильная часть необязательно замещена фенилом, и R^1 и R^2 определены для общей формулы I. В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой Н или С1-С6 алкил, и R^2 представляет собой Н или С1-С6 алкил, необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора. Неограничивающим примером является структура:



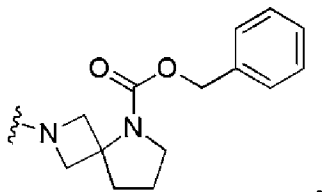
[00316] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc³, и E представляет собой R⁶C(=O)NH-, где R⁶ представляет собой C1-C6 алкил, гидроксисC1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, фенил или hetCyc⁸. В одном варианте осуществления, R⁶ представляет собой C1-C6 алкокси. Неограничивающим примером является структура:



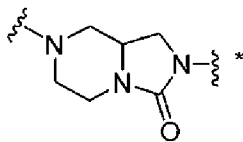
[00317] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc³, и E представляет собой (C3-C6 циклоалкокси)C(=O)-. Неограничивающим примером является структура:



[00318] В одном варианте осуществления, D представляет собой hetCyc³, и E представляет собой Ar⁴CH₂OC(=O)-. Неограничивающим примером является структура:



[00319] В одном варианте осуществления формулы I, D представляет собой hetCyc⁹, где hetCyc⁹ представляет собой конденсированное 9-10 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых атомов азота и необязательно замещенное с помощью оксо



где символ звездочки указывает на точку присоединения к группе E.

[00320] В одном варианте осуществления, общая формула I включает соединения формулы I-A, где X^1 представляет собой CH или CH_3 , X^2 представляет собой CH, X^3 представляет собой CH, и X^4 представляет собой CH; и A, B, D и E определены для общей формулы I.

[00321] В одном варианте осуществления, общая формула I включает соединения формулы I-B, где X^1 представляет собой N, CH или CH_3 , X^2 представляет собой CH или N, X^3 представляет собой CH или N, и X^4 представляет собой CH или N, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N; и A, B, D и E определены для общей формулы I.

[00322] В одном варианте осуществления, общая формула I включает соединения формулы I-C, где B представляет собой $hetAr^1$, где $hetAr^1$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксигC1-C6 алкила; и X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A, D и E определены для общей формулы I.

[00323] В одном варианте осуществления, общая формула I включает соединения формулы I-D, где D представляет собой $hetCyc^1$ или $hetCyc^3$, где $hetCyc^1$ представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов, выбранных из N и O, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3 алкила, OH, или гетероциклическое кольцо замещено с помощью C3-C6 циклоалкилиденового кольца, или указанное гетероциклическое кольцо замещено с помощью оксогруппы; $hetCyc^3$ представляет собой 7-11 членное

гетероспироциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом; и X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A, B и E определены для общей формулы I. В одном варианте осуществления формулы I-D, D представляет собой hetCyc^1 .

[00324] В одном варианте осуществления формулы I-D, D представляет собой hetCyc^1 , где hetCyc^1 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила; и X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A, B и E определены для общей формулы I. В одном варианте осуществления формулы I-D, D представляет собой hetCyc^1 , где hetCyc^1 представляет собой пиперазинил или пиперидинил, где пиперидинильное кольцо необязательно замещено с помощью C1-C3 алкила, и X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A, B и E определены для общей формулы I. В одном варианте осуществления формулы I-D, D представляет собой hetCyc^1 , где hetCyc^1 представляет собой пиперазинил, и X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A, B и E определены для общей формулы I.

[00325] В одном варианте осуществления формулы I-D, D представляет собой hetCyc^3 , где hetCyc^3 необязательно замещен с помощью C1-C3 алкила, и X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A, B и E определены для общей формулы I. В одном варианте осуществления формулы I-D, D представляет собой hetCyc^3 , где hetCyc^3 является незамещенным.

[00326] В одном варианте осуществления, формула I включает соединения формулы I-E, где:

[00327] X^1 представляет собой CH или N;

[00328] X^2 представляет собой CH или N;

[00329] X^3 представляет собой CH;

[00330] X^4 представляет собой CH;

[00331] где ноль, один или два из X^1 и X^2 представляет собой N;

[00332] A представляет собой H, Cl или CN;

[00333] B представляет собой hetAr^1 ;

[00334] hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных

из N, S и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксигC1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила и hetCyc^a;

[00335] D представляет собой hetCyc¹ или hetCyc³;

[00336] hetCyc¹ представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, или указанное гетероциклическое кольцо замещено оксогруппой;

[00337] hetCyc³ представляет собой 7-11 членное гетероспиروциклическое кольцо, имеющее 2 кольцевых атома азота, где кольцо необязательно замещено с помощью C1-C3 алкила;

[00338] E представляет собой

[00339] (a) водород,

[00340] (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[00341] (e) гидроксигC1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[00342] (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[00343] (j) (гидроксиг C1-C6 алкил)C(=O)- необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[00344] (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

[00345] (o) Cyc¹C(=O)-,

[00346] (r) hetCyc⁴C(=O)-,

[00347] (x) Ar²C1-C6 алкил,

[00348] (y) (Ar²)гидроксиг C2-C6 алкил,

[00349] (z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора),

гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $R^e R^f N-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,

[00350] (cc) $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $R^e R^f N-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,

[00351] (dd) $R^1 R^2 \text{NC}(=\text{O})-$,

[00352] (ee) $R^1 R^2 \text{N}(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена фенилом,

[00353] (ii) (C1-C6 алкил) SO_2- , или

[00354] (mm) $R^6 \text{C}(=\text{O})\text{NH}-$;

[00355] Cyc^1 представляет собой C3-C6 циклоалкил, где (a) циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C1-C6 алкокси, CN, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила и C1-C6 алкила, необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора, или (b) циклоалкил замещен фенилом, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF, или (c) циклоалкил замещен 5-6 членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF_3 ;

[00356] hetCyc^4 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанный атом S необязательно окислен до SO_2 , и необязательно замещенное одним

или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкил, (C1-C6 алкил)C(=O)-, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси;

[00357] Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, CN, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и R^iR^jN- , где R^i и R^j представляют собой независимо H и C1-C6 алкил;

[00358] $hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN и $R'R''N-$, где R' и R'' представляют собой независимо H или C1-C3 алкил;

[00359] R^1 представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил;

[00360] R^2 представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), Suc^3 , гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), $hetSuc^7$, Ar^3 , Ar^3C1-C3 алкил-, гидроксиC1-C6 алкокси или (C3-C6 циклоалкил)CH₂O-;

[00361] Suc^3 представляет собой 3-6 членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкокси, OH и галогена;

[00362] Ar^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила и трифторC1-C3 алкила;

[00363] hetCyc^7 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, где кольцо необязательно замещено с помощью C1-C6 алкила;

[00364] R^6 представляет собой C1-C6 алкил, гидроксисC1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, фенил или hetCyc^8 ; и

[00365] hetCyc^8 представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью C1-C6 алкила.

[00366] В одном варианте осуществления формулы I-E, hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, В представляет собой пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный с помощью C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила или гидроксисC1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, В представляет собой пиразолил, необязательно замещенный с помощью C1-C6 алкила.

[00367] В одном варианте осуществления формулы I-E, hetCyc^1 представляет собой пиперазинил, и Е представляет собой (a) водород, (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (e) гидроксисC1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (j) (гидроксис C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (o) $\text{Cyc}^1\text{C}(=O)-$, (r)

hetCyc⁴C(=O)-, (x) Ar²C1-C6 алкил, (y) (Ar²)гидрокси C2-C6 алкил, (z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, (cc) hetAr²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, (dd) R¹R²NC(=O)-, (ee) R¹R²N(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена фенилом, (ii) (C1-C6 алкил)SO₂-, или (mm) R⁶C(=O)NH-. В некоторых таких вариантах осуществления, E представляет собой (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (e) гидроксиC1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (o) Cyc¹C(=O)-, (r) hetCyc⁴C(=O)-, (x) Ar²C1-C6 алкил или (y) (Ar²)гидрокси C2-C6 алкил.

[00368] В одном варианте осуществления формулы I-E, hetCyc¹ представляет собой пиперазинил, и E представляет собой (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, или (r) hetCyc⁴C(=O)-.

[00369] В одном варианте осуществления формулы I-E, hetCyc¹ представляет собой пиперазинил, и E представляет собой (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора.

[00370] В одном варианте осуществления формулы I-E, hetCyc¹ представляет собой пиперазинил, и E представляет собой hetCyc⁴C(=O)-. В одном варианте осуществления формулы I-E, hetCyc¹ представляет собой пиперазинил, и E представляет собой hetCyc⁴C(=O)-, где hetCyc⁴ представляет собой пирролидинил,

необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила.

[00371] В одном варианте осуществления формулы I-E, hetCyc^1 представляет собой пиперазинил, и E представляет собой $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$, где hetCyc^4 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный с помощью C1-C6 алкокси.

[00372] В одном варианте осуществления формулы I-E, hetCyc^1 представляет собой пиперазинил, и E представляет собой (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора.

[00373] В одном варианте осуществления формулы I-E, X^1 представляет собой N, и каждый из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CN.

[00374] В одном варианте осуществления формулы I-E, A представляет собой CN.

[00375] В одном варианте осуществления формулы I-E, A представляет собой Cl.

[00376] В одном варианте осуществления, формула I включает соединения формулы I-F, где:

[00377] X^1 представляет собой N, и каждый из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CN;

[00378] A представляет собой CN или Cl;

[00379] B представляет собой hetAr^1 ;

[00380] hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила;

[00381] D представляет собой hetCyc^1 ;

[00382] hetCyc^1 представляет собой пиперазинил;

[00383] E представляет собой (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (j) (гидроксис C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно

замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, или (r) $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$; и

[00384] hetCyc^4 определен для общей формулы I.

[00385] В одном варианте осуществления формулы I-F, hetAr^1 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, В представляет собой пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный с помощью C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила или гидроксисC1-C6 алкила. В одном варианте осуществления формулы I-F, hetAr^1 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, В представляет собой пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный с помощью C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила или гидроксисC1-C6 алкила.

[00386] В одном варианте осуществления формулы I-F, hetCyc^4 представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью C1-C6 алкокси.

[00387] В одном варианте осуществления формулы I-F, А представляет собой CN.

[00388] В одном варианте осуществления, формула I включает соединения формулы I-G, где:

[00389] X^1 представляет собой N, и каждый из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CH;

[00390] А представляет собой CN;

[00391] В представляет собой hetAr^1 ;

[00392] hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 2 кольцевых атома азота, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила;

[00393] D представляет собой hetCyc¹;

[00394] hetCyc¹ представляет собой пиперазинил;

[00395] E представляет собой (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, или (r) hetCyc⁴C(=O)-; и

[00396] hetCyc⁴ представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью C1-C6 алкокси.

[00397] В одном варианте осуществления формулы I-G, В представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксиC1-C6 алкила. В одном варианте осуществления формулы I-G, В представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила.

[00398] В одном варианте осуществления формулы I-G, E представляет собой (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора.

[00399] В одном варианте осуществления формулы I-G, E представляет собой (j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора.

[00400] В одном варианте осуществления формулы I-G, E представляет собой (r) hetCyc⁴C(=O)-.

[00401] В одном варианте осуществления, формула I включает соединения формулы I-H где:

[00402] X¹ представляет собой N, и каждый из X², X³ и X⁴ представляет собой CH;

[00403] A представляет собой CN;

[00404] B представляет собой hetAr¹;

[00405] hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероарильное

кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила;

[00406] D представляет собой hetCyc³;

[00407] hetCyc³ представляет собой 7-11 членное гетероспироциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где кольцо необязательно замещено с помощью C1-C3 алкила; и

[00408] E определен для общей формулы I.

[00409] В одном варианте осуществления формулы I-H, E представляет собой (a) водород; (e) гидроксисC1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора; (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора; (j) (гидроксис C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора; (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-; (o) Cyc¹C(=O)-; (w) Ar²C(=O)- или (z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксисC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил; или (mm) R⁶C(=O)NH-.

[00410] В одном варианте осуществления формулы I-H, E представляет собой (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)- или (o) Cyc¹C(=O).

[00411] В одном варианте осуществления, формула I включает соединения формулы I-I, где:

[00412] X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой CN;

[00413] A представляет собой H, Cl или CN;

[00414] B представляет собой hetAr¹;

[00415] hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксисC1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4

алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила и hetCyc^a;

[00416] D представляет собой hetCyc¹;

[00417] hetCyc¹ представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила;

[00418] E представляет собой

[00419] (a) водород,

[00420] (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[00421] (j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

[00422] (k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

[00423] (ee) R¹R²N(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена фенилом, или

[00424] (ii) (C1-C6 алкил)SO₂;

[00425] R¹ представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00426] R² представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), Cys³, гидроксис C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), hetCyc⁷, Ar³ или Ar³C1-C3 алкил-;

[00427] Cys³ представляет собой 3-6 членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкокси, OH и галогена;

[00428] Ar³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила и трифторC1-C3 алкила; и

[00429] hetCyc⁷ представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, где кольцо необязательно замещено с помощью

C1-C6 алкила.

[00430] В одном варианте осуществления формулы I-I, hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 2 кольцевых атома азота, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила.

[00431] В одном варианте осуществления, формула I включает соединения формулы I-I, где

[00432] X^1 представляет собой N, и каждый из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CH;

[00433] A представляет собой CN или Cl;

[00434] B представляет собой hetAr^1 ;

[00435] hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила;

[00436] D представляет собой hetCyc^1 ;

[00437] hetCyc^1 представляет собой пиперазинил;

[00438] E представляет собой (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (e) гидроксисC1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (o) $\text{Cyc}^1\text{C}(=\text{O})-$, (x) $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил, (y) (Ar^2)гидроксис C2-C6 алкил или (bb) (hetAr^2)гидроксисC2-C6 алкил; и

[00439] Ar^2 и hetAr^2 определены для общей формулы I.

[00440] В одном варианте осуществления, формула I включает соединения формулы I-J, где:

[00441] X^1 представляет собой N, и каждый из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CH;

[00442] A представляет собой CN;

[00443] B представляет собой hetAr^1 ;

[00444] hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных

из N, S и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксигC1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила и hetCyc^a;

[00445] D представляет собой hetCyc¹;

[00446] hetCyc¹ представляет собой пиперазинил;

[00447] E представляет собой (x) Ar²C1-C6 алкил или (oo) hetAr²C1-C6 алкил;

[00448] Ar² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, CN, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и RⁱR^jN-, где Rⁱ и R^j представляют собой независимо H и C1-C6 алкил; и

[00449] hetAr² представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN и R'R''N-, где R' и R'' представляют собой независимо H или C1-C3 алкил.

[00450] В одном варианте осуществления формулы I-J, hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксигC1-C6 алкила. В одном варианте осуществления, В представляет собой пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный с помощью C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила или

гидроксис1-с6 алкила. В одном варианте осуществления, В представляет собой пиразолил, необязательно замещенный с помощью с1-с6 алкила.

[00451] В одном варианте осуществления формулы I-J, Е представляет собой (х) $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил или (оо) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил. В одном варианте осуществления формулы I-J, Е представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил.

[00452] В одном варианте осуществления формулы I-J, В представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из с1-с6 алкила, фторс1-с6 алкила, дифторс1-с6 алкила, трифторс1-с6 алкила гидроксис1-с6 алкила. В одном варианте осуществления формулы I-J, В представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из с1-с6 алкила.

[00453] Следует иметь в виду, что предлагаемые в изобретении конкретные соединения могут содержать один или более центров асимметрии и, поэтому, они могут быть получены и выделены в виде смеси изомеров, такой как рацемическая смесь, или в энантимерно чистой форме.

[00454] Кроме того, следует иметь в виду, что соединения общей формулы I или их соли могут быть выделены в форме сольватов, и, соответственно, любой такой сольват входит в объем настоящего изобретения. Например, соединения общей формулы I и их соли могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, образующихся с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и другие подобные растворители.

[00455] Соединения общей формулы I включают их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, соединения общей формулы I также включают другие соли, которые не являются обязательно фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут применяться в качестве промежуточных соединений для получения и/или очистки соединений общей формулы I и/или для разделения энантимеров соединений формулы I. Неограничивающие примеры солей включают монохлоридные, дихлоридные, трифторацетатные и

дитрифторацетатные соли соединений формулы I.

[00456] В одном варианте осуществления, соединения общей формулы I включают соединения примеров 1-567, 569-570, 572, 574-654, и 656-744 и их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В одном варианте осуществления, соединения примеров 1-567, 569-570, 572, 574-654, и 656-744 находятся в форме свободного основания. В одном варианте осуществления, соединения примеров 1-567, 569-570, 572, 574-654, и 656-744 находятся в форме монохлоридных, дихлоридных, трифторацетатных и дитрифторацетатных солей.

[00457] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемые в изобретении соединения обладают мощным и селективным ингибирующим действием в отношении RET. Например, предлагаемые в изобретении соединения проявляют при наномолярных концентрациях активность в отношении немутантного типа RET и выбранных мутантных RET, включающих мутацию KIF5B-RET гена слияния и мутацию V804M гена-привратника, при минимальной активности в отношении родственных киназ.

[00458] В некоторых вариантах осуществления, соединения общей формулы I или их фармацевтически приемлемая соль или сольват избирательно воздействуют на RET киназу. Например, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват может избирательно воздействовать на RET киназу в сравнении с другой киназой или некиназой мишенью.

[00459] В некоторых вариантах осуществления, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват проявляет селективность в отношении RET киназы, по меньшей мере, в 30 раз выше в сравнении с другой киназой. Например, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват проявляет селективность в отношении RET киназы, по меньшей мере, в 40 раз выше; по меньшей мере, в 50 раз выше; по меньшей мере, в 60 раз выше; по меньшей мере, в 70 раз выше; по меньшей мере, в 80 раз выше; по меньшей мере, в 90 раз выше; по меньшей мере, в 100 раз выше в сравнении с другой киназой. В некоторых вариантах осуществления, селективность в отношении RET киназы в сравнении с другой

киназой измеряют методом клеточного анализа (например, описанным в изобретении методом клеточного анализа).

[00460] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемые в изобретении соединения могут проявлять селективность в отношении RET киназы по сравнению с KDR киназой (например, VEGFR2). В некоторых вариантах осуществления, наблюдается селективность в отношении RET киназы по сравнению с KDR киназой без потери активности в отношении мутации гена-привратника. В некоторых вариантах осуществления, селективность при ингибировании KIF5B-RET была выше по сравнению с ингибированием KDR киназы, по меньшей мере, в 10 раз (например, по меньшей мере, в 40 раз; по меньшей мере, в 50 раз; по меньшей мере, в 60 раз; по меньшей мере, в 70 раз; по меньшей мере, в 80 раз; по меньшей мере, в 90 раз; или по меньшей мере, в 100 раз), то есть соединения проявляли более высокую активность при ингибировании KIF5B-RET, чем при ингибировании KDR). В некоторых вариантах осуществления, селективность в отношении RET киназы по сравнению с KDR киназой является более высокой приблизительно в 30 раз. Не приводя в качестве доказательства какую-либо теорию, тем не менее, считают, что мощное ингибирование KDR киназы является общим характерным свойством мультикиназных ингибиторов (MKI), которые воздействуют на RET и которые могут быть причиной дозолимитирующей токсичности, наблюдаемой для таких соединений.

[00461] В некоторых вариантах осуществления, ингибирование V804M было аналогичным ингибированию, наблюдаемому для немутантной RET. Например, ингибирование V804M было выше приблизительно в 2 раза (например, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 10 раз) по сравнению с ингибированием немутантной RET (то есть соединения проявляли аналогичную активность в отношении немутантной RET и V804M). В некоторых вариантах осуществления, предлагаемые в изобретении соединения проявляют селективную цитотоксичность в отношении RET-мутантных клеток.

[00462] В некоторых вариантах осуществления, соединения общей формулы I или их фармацевтически приемлемая соль или сольват характеризуются одним или более свойством из таких

свойств, как высокая степень всасывания из желудочно-кишечного тракта, низкая степень выведения и низкая вероятность возникновения межлекарственных взаимодействий.

[00463] Термин "фармацевтически приемлемая" указывает на то, что вещество или композиция химически и/или токсикологически совместимы с другими ингредиентами, входящими в состав лекарственного препарата, и/или с пациентом, которого подвергают лечению с их использованием.

[00464] Предлагаемые в изобретении соединения могут также содержать несвойственные для природы соотношения атомных изотопов для одного или более из атомов, которые образуют такие соединения. То есть, атом, в частности, когда он упоминается в связи с соединением формулы I, включает все изотопы и изотопные смеси этого атома, либо встречающиеся в природе или полученные синтетическим путем, либо с природным содержанием или в изотопно-обогащенной форме. Например, когда упоминается водород, то под этим подразумеваются ^1H , ^2H , ^3H или их смеси; когда упоминается углерод, то под этим подразумеваются ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C или их смеси; когда упоминается азот, то под этим подразумеваются ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N или их смеси; когда упоминается кислород, то под этим подразумеваются ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O или их смеси; и когда упоминается фтор, то под этим подразумеваются ^{18}F , ^{19}F или их смеси. Поэтому, предлагаемые в изобретении соединения также включают соединения с одним или более изотопами одного или более атомов и их смеси, включая радиоактивные соединения, в которых один или более нерадиоактивных атомов были заменены на один из его радиоактивных обогащенный изотопов. Меченные радиоактивным изотопом соединения могут применяться в качестве терапевтических средств, например, раковых терапевтических средств, реагентов для исследований, например, реагентов для анализа, и диагностических средств, например, *in vivo* визуализирующих средств. Предполагается, что все изотопные разновидности предлагаемых в изобретении соединений, как радиоактивные, так и нерадиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

[00465] Для наглядности, на схемах 1-4 показаны общие

методы получения предлагаемых в изобретении соединений, а также ключевых промежуточных соединений. По поводу более подробного описания индивидуальных стадий реакций, смотрите раздел "Примеры" ниже. Для специалистов в этой области является очевидным, что для синтеза соединений по изобретению могут быть использованы и другие пути синтеза. Несмотря на то, что на схемах изображены конкретные исходные материалы и реагенты, которые обсуждаются ниже, тем не менее, вместо них могут быть вполне использованы другие исходные материалы и реагенты для получения различных производных и/или обеспечения реакционных условий. Кроме того, многие из соединений, полученных описанными ниже методами, могут быть далее модифицированы в соответствии с этим изобретением, используя традиционные химические подходы, хорошо известные специалистам.

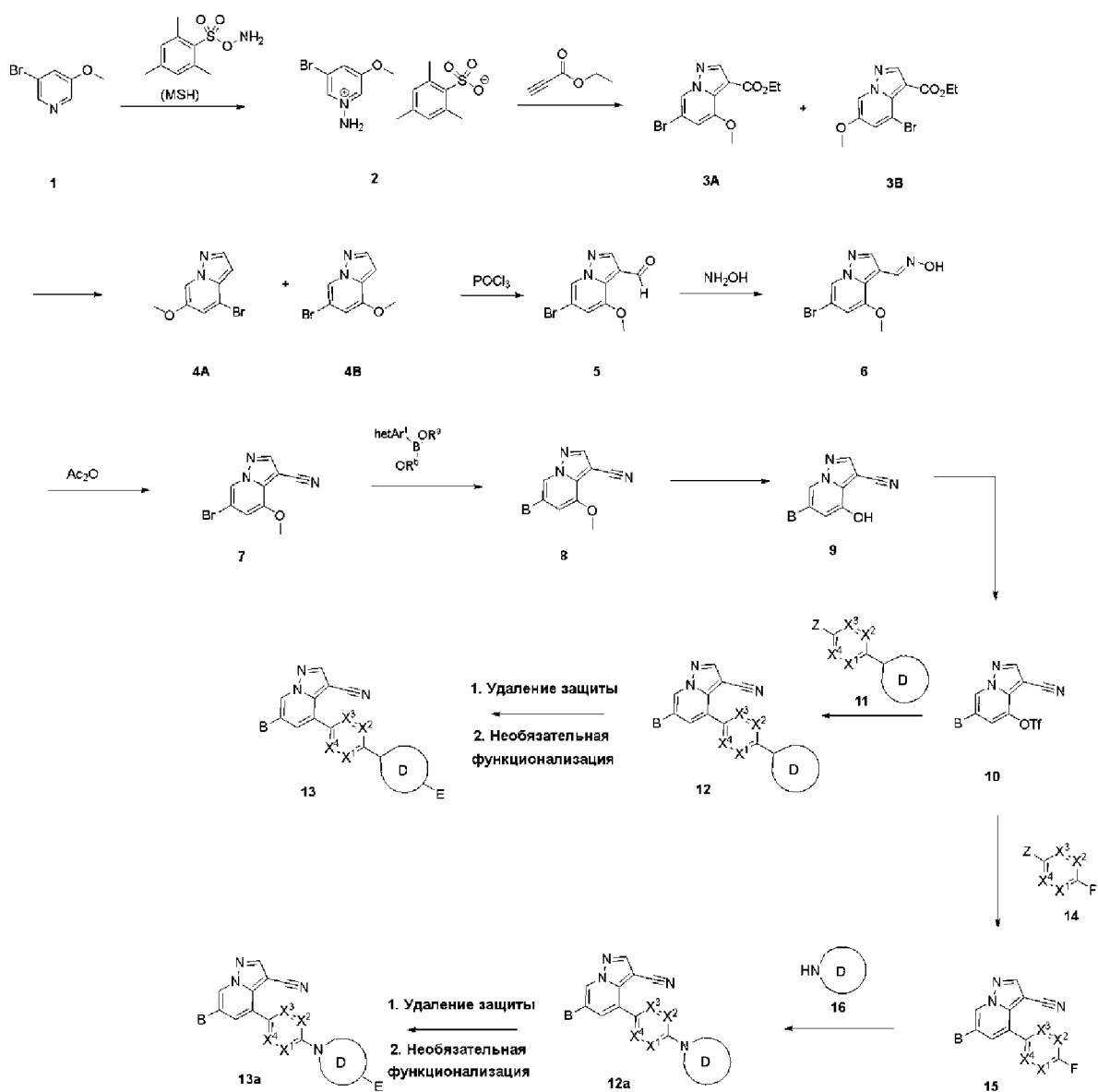


Схема 1

[00466] На схеме 1 показана общая схема синтеза соединения 13, где А представляет собой CN, и В, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , D и E определены для общей формулы I, и синтеза соединения 13a, где А представляет собой CN, D определен для общей формулы I, при условии, что кольцо D присоединено к кольцу, определяемому с помощью X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , через кольцевой атом в кольце D, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 определены для формулы I, при условии, что, по меньшей мере, один из X^1 и X^2 представляет собой азот, и В, X^3 , X^4 и E определены для общей формулы I.

[00467] Соединение 2 получают путем взаимодействия реагента MSN с 3-бром-5-метоксипиридином, который производится промышленностью. Аминирующий реагент О-мезитилсульфонил-

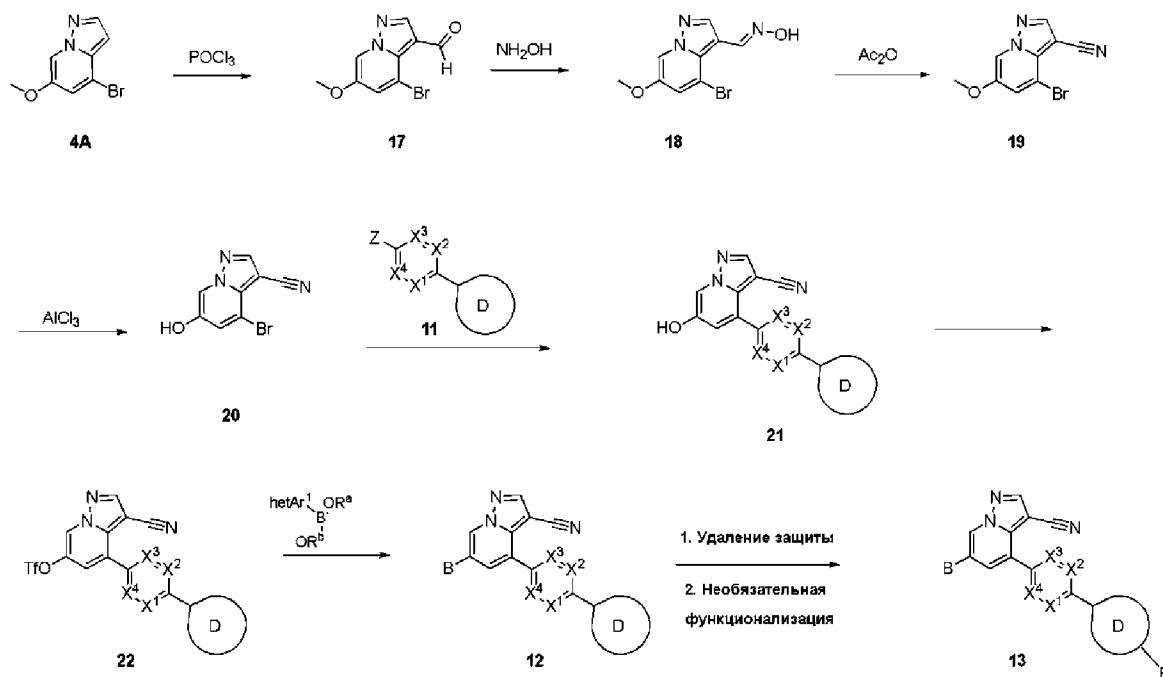
гидроксиламин (MSH) может быть синтезирован в соответствии с методикой, описанной в публикации Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267. Соединение 2 может быть подвергнуто реакции с этилпропиолатом с получением смеси соединений пиразоло[1,5-а]пиридина 3А и 3В, которые обычно образуются при соотношении приблизительно от 2:1 до 9:1. Смесь соединений 3А и 3В может быть обработана с помощью 48% HBr при повышенных температурах, после чего проводят очистку методом перекристаллизации или хроматографии с выделением соединения 4А в качестве минорного изомера и соединения 4В в качестве мажорного изомера.

[00468] Выделенное соединение 4В может быть функционализировано формильной группой, используя POCl_3 , и затем очищено с получением соединения 5. Формильная группа соединения 5 может быть превращена в оксимную группу, используя NH_2OH , с получением соединения 6. Оксимная группа соединения 6 может быть превращена в нитрильную группу, используя уксусный ангидрид, с получением соединения 7. Группа В может быть введена путем обработки соединения 7 соответствующим бороновым эфиром, имеющим формулу $\text{hetAr}^1\text{-B(OR}^a\text{)(OR}^b\text{)}$, где hetAr^1 определен для общей формулы I, и R^a и R^b представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью от одной до четырех C1-C3 алкильных групп, используя соответствующую реакцию кросс-сочетания, катализируемую палладием, например, реакцию сочетания Сузуки (например, с палладиевым катализатором и, необязательно, лигандом в присутствии неорганического основания, например, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, X-Phos и Na_2CO_3 , в диоксане при повышенных температурах), с получением соединения 8, где В представляет собой hetAr^1 , определенный для общей формулы I. Метоксильная группа соединения 8 может быть превращена в гидроксильную группу путем обработки соединения 8 трихлоридом алюминия с получением соединения 9. Свободная гидроксильная группа соединения 9 может быть превращена в трифлатную группу путем обработки соединения 9 трифлатирующим реагентом, например 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил) сульфонил) метансульфонамидом, с получением

соединения 10. Соединение 12 может быть получено реакцией сочетания соединения 10 с соответствующим соединением боронового эфира 11, где Z представляет собой $-B(OR^a)(OR^b)$, и R^a и R^b представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью от одной до четырех C1-C3 алкильных групп, используя соответствующую реакцию кросс-сочетания, катализируемую палладием, например, реакцию сочетания Сузуки (например, с палладиевым катализатором и, необязательно, лигандом в присутствии неорганического основания, например, $Pd_2(dba)_3$, X-Phos и Na_2CO_3 , в диоксане при повышенных температурах), где если кольцо D соединения 11 включает незамещенный кольцевой атом азота, то атом азота перед проведением реакции сочетания защищают соответствующей защитной группой для амина. Защитная группа, если она присутствует на кольце D соединения 12, может быть удалена при стандартных условиях (например, защитная группа Boc может быть удалена путем обработки соединения 12 в кислотных условиях, например, используя HCl) с получением соединения 13, где E представляет собой H. В качестве варианта, подвергнутое реакции удаления защитной группы кольцо D может быть функционализировано (то есть, подвергнуто реакции или обработке соответствующим реагентом) с введением группы E при стандартных условиях, таких как описанные ниже, с получением соединения 13, где E определен для общей формулы I, за исключением того, что E не является H.

[00469] В качестве варианта, соединение 10 может быть подвергнуто реакции сочетания с соединением 14, используя соответствующую реакцию кросс-сочетания, катализируемую палладием, например, реакцию сочетания Сузуки (например, с палладиевым катализатором и, необязательно, лигандом в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3), с получением соединения 15. Соединение 15 может быть подвергнуто реакции с соединением 16 при соответствующих S_NAr условиях (например, необязательно, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , и при повышенной температуре) с получением соединения 12a, где если кольцо D соединения 16 включает второй

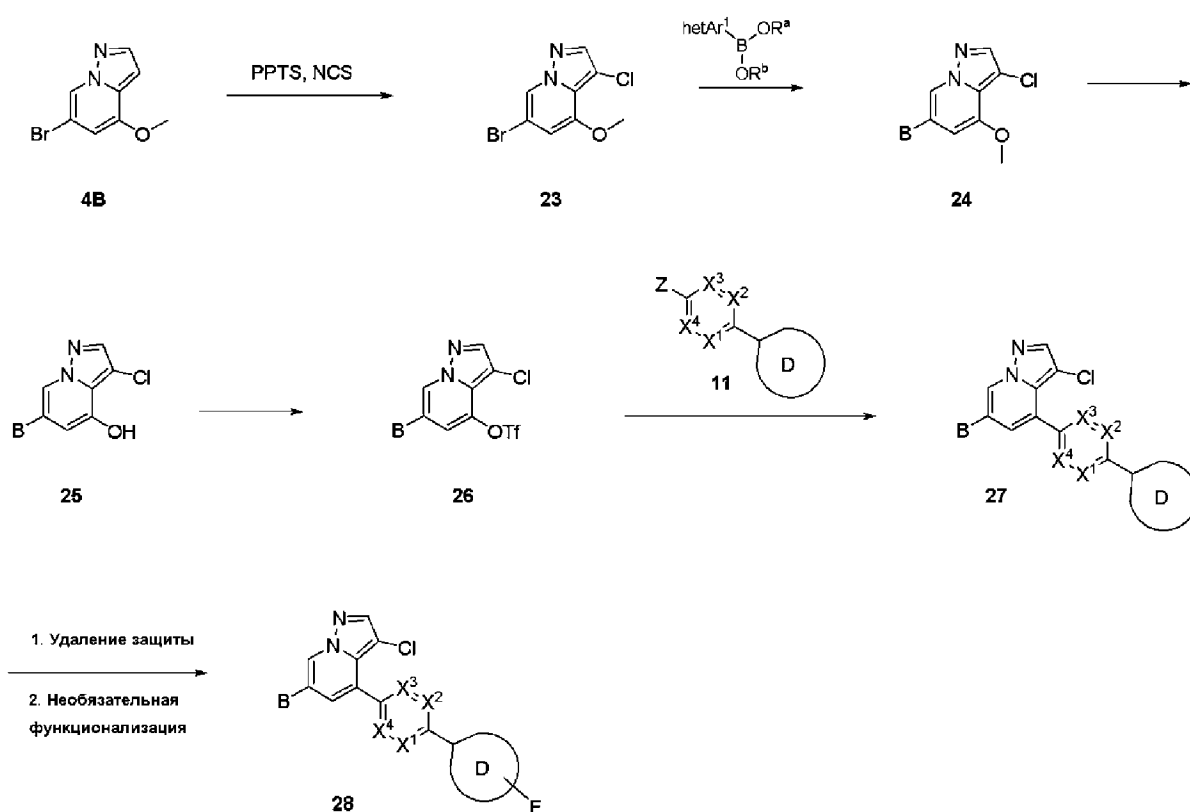
незамещенный кольцевой атом азота, то второй атом азота перед проведением реакции сочетания защищают соответствующей защитной группой для амина. Защитная группа, если она присутствует на кольце D соединения 12а может быть удалена при стандартных условиях (например, защитная группа Boc может быть удалена путем обработки соединения 12а в кислотных условиях, например, используя HCl) с получением соединения 13а, где E представляет собой H. В качестве варианта, подвергнутое реакции удаления защитной группы кольцо D может быть функционализировано (то есть, подвергнуто реакции или обработке соответствующим реагентом) с введением группы E при стандартных условиях, таких как описанные ниже, с получением соединения 13а, где E определен для общей формулы I, за исключением того, что E не является H.



[00470] На схеме 2 показан альтернативный метод синтеза соединения 13, где А представляет собой CN, и В, X¹, X², X³, X⁴, D и E определены для общей формулы I. Соединение 4А (полученное на схеме 1) может быть функционализировано формильной группой, используя POCl₃, с получением соединения 17. Формильная группа может быть превращена в оксимную группу, используя NH₂OH, с получением соединения 18. Оксимная группа может быть превращена в нитрильную группу, используя уксусный ангидрид, с получением

соединения 19. Метоксильная группа соединения 19 может быть превращена в гидроксильную группу путем обработки соединения 19 трихлоридом алюминия с получением соединения 20. Соединение 21 может быть получено реакцией сочетания соединения 20 с соответствующим соединением боронового эфира 11, где Z представляет собой $-B(OR^a)(OR^b)$, и R^a и R^b представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью от одной до четырех C1-C3 алкильных групп, используя соответствующую реакцию кросс-сочетания, катализируемую палладием, например, реакцию сочетания Сузуки (например, с палладиевым катализатором и, необязательно, лигандом в присутствии неорганического основания, например, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 , в диоксане при повышенных температурах), где если кольцо D соединения 11 включает незамещенный кольцевой атом азота, то атом азота перед проведением реакции сочетания защищают соответствующей защитной группой для амина. Свободная гидроксильная группа соединения 21 может быть превращена в трифлатную группу путем обработки соединения 21 трифлатирующим реагентом, например 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)-сульфонил)метансульфонамидом, с получением соединения 22. Группа В может быть введена путем проведения реакции сочетания соединения 22 с соответствующим бороновым эфиром, имеющим формулу $hetAr^1-B(OR^a)(OR^b)$, где $hetAr^1$ определен для общей формулы I, и R^a и R^b представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью от одной до четырех C1-C3 алкильных групп, используя соответствующую реакцию кросс-сочетания, катализируемую палладием, например, реакцию сочетания Сузуки (например, с палладиевым катализатором и, необязательно, лигандом в присутствии неорганического основания, например, $Pd_2(dba)_3$, X-Phos и Na_2CO_3 , в диоксане при повышенных температурах), с получением соединения 12, где В представляет собой $hetAr^1$, определенный для общей формулы I. Защитная группа, если она присутствует на кольце D соединения 12, может быть

удалена при стандартных условиях (например, защитная группа Вос может быть удалена путем обработки соединения 12 в кислотных условиях, например, используя HCl в пропан-2-оле) с получением соединения 13, где Е представляет собой Н. В качестве варианта, подвергнутое реакции удаления защитной группы кольцо D может быть функционализировано (то есть, подвергнуто реакции или обработке соответствующим реагентом) с введением группы Е при стандартных условиях, таких как описанные ниже, с получением соединения 13, где Е определен для общей формулы I, за исключением того, что Е не является Н.



[00471] На схеме 3 показан общий метод синтеза соединения 28, где А представляет собой Cl, и В, X¹, X², X³, X⁴, D и Е определены для общей формулы I. Соединение 4В (полученное на схеме 1) может быть подвергнуто хлорированию, используя N-хлорсукцинимид, с получением соединения 23. Группа В может быть введена путем проведения реакции сочетания соединения 23 с соответствующим бороновым эфиром, имеющим формулу hetAr¹-B(ORᵃ)(ORᵇ), где hetAr¹ определен для общей формулы I, и Rᵃ и Rᵇ представляют собой Н или C1-C6 алкил, или Rᵃ и Rᵇ вместе с

атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью от одной до четырех C1-C3 алкильных групп, используя соответствующую реакцию кросс-сочетания, катализируемую палладием, например, реакцию сочетания Сузуки (например, с палладиевым катализатором и, необязательно, лигандом в присутствии неорганического основания, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и Na_2CO_3 , в диоксане при повышенных температурах) с получением соединения 24, где В представляет собой hetAr^1 , определенный для общей формулы I. Метоксильная группа соединения 24 может быть превращена в гидроксильную группу при стандартных условиях, например, путем обработки соединения 24 с помощью VBr_3 , с получением соединения 25. Свободная гидроксильная группа соединения 25 может быть превращена в трифлатную группу путем обработки соединения 25 соответствующим трифлатирующим реагентом в присутствии основания, например, 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)-метансульфонамидом и DIEA, с получением соединения 26. Соединение 27 может быть получено реакцией сочетания соединения 26 с соответствующим соединением боронового эфира 11, где Z представляет собой $-\text{B}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$, и R^a и R^b представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью от одной до четырех C1-C3 алкильных групп, используя стандартные условия проведения реакции сочетания, например, условия проведения реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и, необязательно, лиганд в присутствии неорганического основания, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и Na_2CO_3 , в диоксане при повышенных температурах), где если кольцо D соединения 11 включает незамещенный кольцевой атом азота, то атом азота перед проведением реакции сочетания защищают соответствующей защитной группой для амина. Защитная группа, если она присутствует на кольце D соединения 27, может быть удалена при стандартных условиях (например, защитная группа Boc может быть удалена путем обработки соединения 27 кислотой (например, 5-6 N HCl в пропан-2-оле) с получением соединения 28, где E представляет собой H. В качестве варианта, подвергнутое реакции удаления защитной группы

кольцо D может быть функционализировано (то есть, подвергнуто реакции или обработке соответствующим реагентом) с введением группы E при стандартных условиях, таких как описанные ниже, с получением соединения 28, где E определен для общей формулы I, за исключением того, что E не является H.

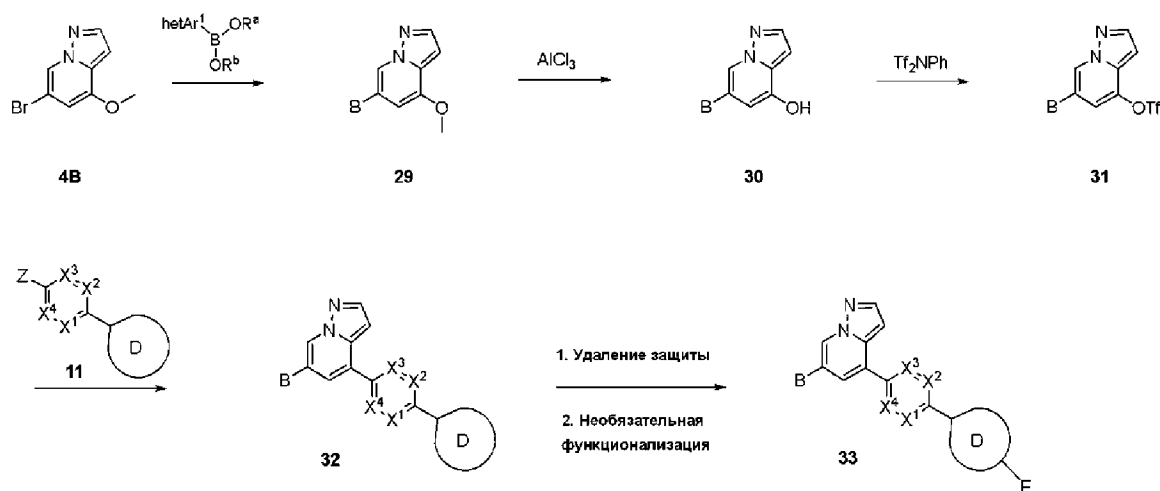


Схема 4

[00472] На схеме 4 показан общий метод синтеза соединения 33, где A представляет собой H, и B, X¹, X², X³, X⁴, D и E определены для общей формулы I. Соединение 4B (полученное на схеме 1) может быть подвергнуто реакции сочетания с соответствующим бороновым эфиром, имеющим формулу hetAr¹-B(OR^a)(OR^b), где hetAr¹ определен для общей формулы I, и R^a и R^b представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью от одной до четырех C1-C3 алкильных групп, используя соответствующую реакцию кросс-сочетания, катализируемую палладием, например, реакцию сочетания Сузуки (например, с палладиевым катализатором и, необязательно, лигандом в присутствии неорганического основания, например, Pd(PPh₃)₄ и Na₂CO₃, в диоксане при повышенных температурах) с введением группы B с получением соединения 29, где B представляет собой hetAr¹, определенный для общей формулы I. Метоксильная группа соединения 29 может быть превращена в гидроксильную группу путем обработки соединения 29 трихлоридом алюминия с получением соединения 30. Свободная гидроксильная группа соединения 30 может быть превращена в трифлатную группу

путем обработки соединения 33 трифлатирующим реагентом в присутствии основания, например, 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамидом и DIEA, в соответствующем растворителе, таком как THF, с получением соединения 31. Соединение 32 может быть получено реакцией сочетания соединения 31 с соединением 11, используя соответствующую реакцию кросс-сочетания, катализируемую палладием, например, реакцию сочетания Сузуки (например, с палладиевым катализатором и, необязательно, лигандом в присутствии неорганического основания, например, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ и Na_2CO_3 , в диоксане при повышенных температурах), где если кольцо D соединения 11 включает незамещенный кольцевой атом азота, то атом азота перед проведением реакции сочетания защищают соответствующей защитной группой для амина. Защитная группа, если она присутствует на кольце D соединения 32, может быть удалена при стандартных условиях (например, защитная группа Boc может быть удалена путем обработки соединения 32 в кислотных условиях, например, HCl в пропан-2-оле) с получением соединения 33 где E представляет собой H. В качестве варианта, подвергнутое реакции удаления защитной группы кольцо D может быть функционализировано (то есть, подвергнуто реакции или обработке соответствующим реагентом) с введением группы E при стандартных условиях, таких как описанные ниже, с получением соединения 33, где E определен для общей формулы I, за исключением того, что E не является H.

[00473] Кольцо D любого одного из соединений 13, 13a, 28, и 33, описанных на схемах 1-4, может быть функционализировано (то есть, подвергнуто реакции или обработке соответствующим реагентом) с введением группы E, где E представляет собой любую из групп E, определенных для общей формулы I, за исключением водорода, используя стандартные химические превращения, хорошо известные специалистам в этой области. Используемый в изобретении, термин "функционализирована" относится к стадии метода синтеза, на которой соединение формулы I, в котором E представляет собой водород, подвергают реакции или обработке соответствующим реагентом с получением соединения формулы I, в

котором E не является водородом.

[00474] Например, амидное производное (например, где D представляет собой hetCyc^1 , где hetCyc^1 представляет собой пиперазинил, и E представляет собой $(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора; $(\text{гидрокси C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора; $(\text{C1-C6 алкокси})(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$; $\text{Cyc}^1\text{C}(=\text{O})-$; $\text{Cyc}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$; $\text{hetCyc}^4(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$; $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})-$; $\text{Ar}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H и C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O; $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$ или $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил), или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, может быть получено путем обработки соединения 13, имеющего кольцо D с незащищенной аминогруппой, с помощью карбоновой кислоты (например, с помощью кислоты, имеющей формулу $(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, необязательно замещенной с помощью от одного до трех атомов фтора; $(\text{гидрокси C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, необязательно замещенной с помощью от одного до трех атомов фтора; $(\text{C1-C6 алкокси})(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $\text{Cyc}^1\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $\text{Cyc}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $\text{hetCyc}^4(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $\text{Ar}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H и C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе

с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O; $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ или $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксис1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N-}$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил), или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, используя традиционные условия проведения реакции образования амидной связи, например путем обработки карбоновой кислоты с помощью активирующего реагента (например, HATU) и затем добавления соединения 13, имеющего кольцо D с незащищенной аминогруппой, в присутствии основания (например, аминсодержащего основания, такого как DIEA) в соответствующем растворителе (таким как DMA) с получением функционализированного соединения 13. Аналогичные методы химического синтеза могут быть использованы в случае соединений 13а, 28 и 33 для получения функционализированных соединений 13а, 28 и 33, соответственно.

[00475] В качестве еще одного примера, мочевиное производное (например, где D представляет собой hetCys^1 , где hetCys^1 представляет собой пиперазинил, и E представляет собой $\text{hetCys}^4\text{C}(=\text{O})-$ или $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$) может быть получено сначала активацией кольцевого азота в кольце D соединения 13 с помощью трифосгена в присутствии DIEA и в растворителе, таком как DCM, и затем добавлением реагента первичного или вторичного амина (например, реагента, имеющего формулу $\text{hetCys}^4\text{NH}_2$ или $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$) с получением функционализированного соединения 13. Аналогичные методы химического синтеза могут быть использованы в случае соединений 13а, 28 и 33 для получения функционализированных соединений 13а, 28 и 33, соответственно.

[00476] В качестве другого примера, N-алкильное производное (например, где D представляет собой hetCys^1 , где hetCys^1 представляет собой пиперазинил, и E представляет собой

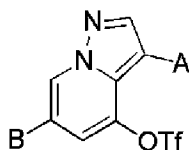
гидроксис1-с6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора; (с1-с6 алкокси)гидроксис1-с6 алкил; $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил; (Ar^2) гидроксис2-с6 алкил или (hetAr^2) гидроксис2-с6 алкил, может быть получено путем обработки соединения 13, где Е представляет собой Н, с помощью алкилбромиды или алкилхлорида (например, с помощью гидроксис1-с6 алкил-Х, необязательно замещенного с помощью от одного до трех атомов фтора; (с1-с6 алкокси)гидроксис1-с6 алкил-Х; $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил-Х; (Ar^2) гидроксис2-с6 алкил-Х или (hetAr^2) гидроксис2-с6 алкил-Х, где Х представляет собой Br или Cl) или с помощью эпоксида в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе при температуре окружающей среды или при повышенных температурах) с получением функционализированного соединения 13. Аналогичные методы химического синтеза могут быть использованы в случае соединений 13а, 28 и 33 для получения функционализированных соединений 13а, 28 и 33, соответственно.

[00477] В качестве еще одного примера, соединение формулы I, где D представляет собой hetCys^1 (где hetCys^1 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 2 кольцевых атома азота, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из с1-с3 алкила, фторс1-с3 алкила, дифторс1-с3 алкила, трифторс1-с3 алкила и ОН, или указанное гетероциклическое кольцо замещено с3-с6 циклоалкилиденовым кольцом, или указанное гетероциклическое кольцо замещено оксогруппой), и Е представляет собой $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил, $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил, $(\text{hetCys}^4)\text{C1-C6}$ алкил, или (с3-с6 циклоалкокси)с1-с6 алкил, может быть получено путем обработки соединения 13, где Е представляет собой Н (где Е расположено на кольцевом атоме азота в hetCys^1) с помощью соответствующего альдегида, имеющего формулу $\text{Ar}^2(\text{C1-C5 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{hetAr}^2(\text{C1-C5 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $(\text{hetCys}^4)(\text{C1-C5 алкил})\text{C}(=\text{O})\text{H}$, или (с3-с6 циклоалкокси)(с1-с5 алкил)с(=о)н, при стандартных условиях реакции восстановительного аминирования, например в присутствии основания и восстановителя, например, в присутствии восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия.

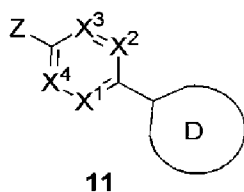
[00478] В качестве другого примера, сульфонамидное производное может быть получено путем обработки соединения 13, где Е представляет собой Н, с помощью соответствующего сульфонилхлорида в присутствии основания, такого как аминосодержащее основание (такое как триэтиламин), в соответствующем растворителе с получением функционализированного соединения 13. Аналогичные методы химического синтеза могут быть использованы в случае соединений 13а, 28 и 33 для получения функционализированных соединений 13а, 28 и 33, соответственно.

[00479] Кроме того, в изобретении предлагается способ получения соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в изобретении, который включает:

[00480] (а) для соединения общей формулы I, где Е представляет собой Н, и А, В, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и D определены для общей формулы I, реакцию сочетания соответствующего соединения, имеющего формулу



[00481] где А и В определены для общей формулы I, с соответствующим соединением, имеющим формулу 11



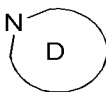
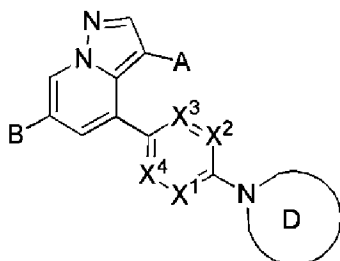
[00482] в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда и в присутствии основания, где Z представляет собой $-B(OR^a)(OR^b)$, и R^a и R^b представляют собой Н или (1-6C)алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью 1-4 заместителей, выбранных из (C1-C3)

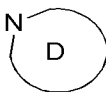


алкила, кольцо определено для hetCys¹, hetCys² и hetCys³ формулы I, и X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены для общей формулы I, и

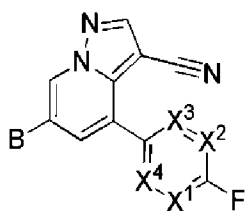
затем удаление защитной группы на кольце D, если она присутствует; или

[00483] (b) для соединения общей формулы I, где A, B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , D и E определены для общей формулы I, за исключением того, что E не является водородом, функционализацию соответствующего соединения, имеющего формулу



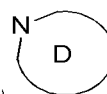
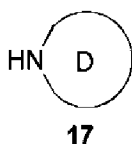
[00484] где фрагмент  определен для hetCys¹, hetCys² и hetCys³ формулы I, и A, B, X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены для общей формулы I; или

[00485] (c) для соединения общей формулы I, где A представляет собой CN, D определен для общей формулы I, при условии, что кольцо D соединено с кольцом, определенным X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , через кольцевой атом азота в кольце D, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 определены для формулы I, при условии, что, по меньшей мере, один из X^1 и X^2 представляет собой азот, и E определен для общей формулы I, взаимодействие соответствующего соединения, имеющего формулу 15



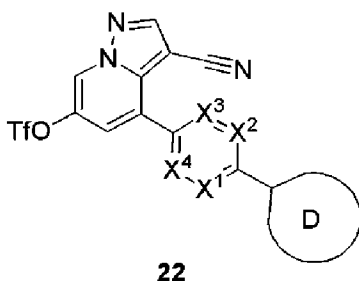
15

[00486] где B, X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены для общей формулы I, при условии, что, по меньшей мере, один из X^1 и X^2 представляет собой азот, с соответствующим соединением, имеющим формулу 17

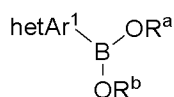


[00487] в присутствии основания, где кольцо' определено для hetCyc¹, hetCyc² и hetCyc³ формулы I; или

[00488] (d) для соединения общей формулы I, где А представляет собой CN, Е представляет собой Н, и В, X¹, X², X³, X⁴, и D определены для общей формулы I, взаимодействие соединения, имеющего формулу 22



[00489] где X¹, X², X³, X⁴ и D определены для общей формулы I, с соответствующим бороновым эфиром, имеющим формулу



[00490] где hetAr¹ определен для общей формулы I, и R^a и R^b представляют собой Н или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью от одного до четырех C1-C3 алкильных заместителей, в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда в присутствии основания; и

[00491] удаление любых защитных групп и, необязательно, образование его фармацевтически приемлемой соли.

[00492] Что касается методов (a) и (d), то подходящие палладиевые катализаторы включают Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂ и Pd(PPh₃)₂Cl₂. Подходящие лиганды включают X-PHOS (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил), DIPHOS (1,2-бис(дифенилфосфино)этан) или рац-BINAP (рацемический-2,2'-

бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил). Основание может представлять собой, например, карбонат, гидроксид, алкоксид или ацетат щелочного металла, такой как, например, карбонат цезия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, третбутоксид натрия или ацетат калия. Подходящие растворители включают апротонные растворители, такие как эфиры (например, тетрагидрофуран или п-диоксан), толуол, DMF или DME. Реакцию удобно проводить при температуре в диапазоне от температуры окружающей среды до температуры 120°C, например, от 80 до 110°C.

[00493] Способность испытуемых соединений действовать в качестве ингибиторов RET может быть продемонстрирована с помощью исследований, описанных в примере А. Величины IC₅₀ приведены в таблице 5.

[00494] Было обнаружено, что соединения общей формулы I являются ингибиторами RET киназы и могут применяться для лечения заболеваний и нарушений, которые могут быть подвергнуты лечению с помощью ингибитора RET киназы, таких как RET-связанные заболевания и нарушения, например, пролиферативные нарушения, такие как раковые заболевания, включающие гематологические злокачественные опухоли и солидные опухоли, и нарушения работы желудочно-кишечного тракта, такие как IBS.

[00495] Используемые в изобретении термины "лечить" или "лечение" относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Положительные или требуемые клинические результаты включают, но этим не ограничивая, облегчение, полностью или частичное, симптомов, связанных с заболеванием или нарушением, или состояния, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (то есть, отсутствие ухудшения) состояния заболевания, отсрочку или замедление прогрессии заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (или частичную, или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую. "Лечение" может также обозначать пролонгирование периода выживания по сравнению с ожидаемым периодом выживания в случае, если лечение не проводится.

[00496] Используемый в изобретении термины "субъект", "индивидуум" или "пациент", применяемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и людей. В некоторых вариантах осуществления, пациентом является человек. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывает и/или проявляет, по меньшей мере, один симптом заболевания или нарушения, который подвергают лечению и/или подвергают профилактическому лечению. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта был идентифицирован или диагностирован рак с дисрегуляцией RET гена, RET белка или с дисрегуляцией экспрессии или активности, или уровня любого из них (RET-связанный рак) (например, определенной с использованием одобренного к применению органом государственного регулирования, например, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) метода анализа или набора для проведения анализа). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет опухоль, по поводу которой известно, что она связана с дисрегуляцией RET гена, RET белка или с дисрегуляцией экспрессии или активности, или уровня любого из них (например, определенной с использованием одобренного к применению органом государственного регулирования метода анализа или набора для проведения анализа). Субъектом может являться субъект с опухолью (с опухолями), по поводу которой известно, что она связана с дисрегуляцией RET гена, RET белка или с дисрегуляцией экспрессии или активности, или уровня любого из них (например, определенной с использованием одобренного к применению органом государственного регулирования метода анализа или набора для проведения анализа). Субъектом может являться субъект, в опухолях которого обнаруживается дисрегуляция RET гена, RET белка или с дисрегуляцией экспрессии или активности, или уровня любого из них (например, определенная с использованием одобренного к применению органом государственного регулирования, например, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) метода анализа или

набора для проведения анализа). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта подозревают наличие RET-связанного рака. В некоторых вариантах осуществления, в истории болезни субъекта указано на то, что субъект имеет опухоль, которая связана с дисрегуляцией RET гена, RET белка или с дисрегуляцией экспрессии или активности, или уровня любого из них (и, необязательно, в истории болезни указано, что субъекта следует подвергать лечению с помощью любой из предлагаемых в изобретении композиций). В некоторых вариантах осуществления, пациентом является педиатрический пациент.

[00497] Используемый в изобретении термин "педиатрический пациент" относится к пациенту в возрасте моложе 21 года на момент проведения диагностирования или лечения. Термин "педиатрический" может быть дополнительно подразделен на различные подгруппы, включающие новорожденных (в течение первого месяца жизни от момента рождения); младенцев (в возрасте от 1 месяца до двух лет); детей (в возрасте от 2 лет до 12 лет); и подростков (в возрасте от 12 лет и до периода в течение 21 года (до, но не включая дату исполнения 22 лет). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых вариантах осуществления, педиатрический пациент имеет возраст от дня рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем двух лет, от двух лет до менее чем 12 лет, или от 12 лет до 21 года (до, но не включая дату исполнения 22 лет). В некоторых вариантах осуществления, педиатрический пациент имеет возраст от дня рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем 1 года, от одного месяца до менее чем четырех месяцев, от трех месяцев до менее чем семи месяцев, от шести месяцев до менее чем 1 года, от 1 года до менее чем 2 лет, от 2 лет до менее чем 3 лет, от 3 лет до менее чем 5 лет, от 5 лет до менее чем 10 лет, от 6 лет до менее чем 13 лет, от 10 лет до менее чем 15

лет, или от 15 лет до менее чем 22 года.

[00498] В конкретных вариантах осуществления, соединения общей формулы I могут применяться для предотвращения определенных в изобретении заболеваний и нарушений (например, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака). Используемый в изобретении термин "предотвращение" означает предотвращение, полное или частичное, возникновения, повторного проявления или распространения описанного в изобретении заболевания или состояния или его симптома.

[00499] Используемый в изобретении термин "RET-связанное заболевание или нарушение" относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с дисрегуляцией или имеющим дисрегуляцию RET гена, RET киназы (также называемой в изобретении белком RET киназы или RET киназой), или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любые типы дисрегуляции RET гена, RET киназы, домена RET киназы, или экспрессии или активности или уровня любого из них, описанных в изобретении). Неограничивающие примеры RET-связанного заболевания или нарушения включают, например, рак и нарушения работы желудочно-кишечного тракта, такие как синдром раздраженного кишечника (IBS).

[00500] Используемый в изобретении термин "RET-связанный рак" относится к раковым заболеваниям, связанным с дисрегуляцией или имеющим дисрегуляцию гена RET, RET киназы (также называемой в изобретении белком RET киназы или RET киназой), или экспрессии или активности, или уровня любого из них. Неограничивающие примеры RET-связанного рака описаны в изобретении.

[00501] Фраза "дисрегуляция гена RET, RET киназы или экспрессии или активности или уровня любого из них" относится к генетической мутации (например, транслокации гена RET, которая вызывает экспрессию слитого белка, делецию в гене RET, что приводит к экспрессии белка RET, который включает делецию, по меньшей мере, одной аминокислоты по сравнению с немутантным белком RET, или к мутации в гене RET, которая вызывает экспрессию белка RET с одной или более точечными мутациями или альтернативной сплайсированной версией мРНК RET, которая

приводит к белку RET, что вызывает делецию, по меньшей мере, одной аминокислоты в белке RET по сравнению с немутантным белком RET), или к амплификации гена RET, которая вызывает сверхэкспрессию белка RET или аутокринную активность, возникающую в результате избыточной экспрессии гена RET клетки, что приводит к патогенетическому увеличению активности киназного домена белка RET (например, конститутивно активного киназного домена белка RET) в клетке. В качестве другого примера, дисрегуляция гена RET, белка RET или экспрессии или активности или уровня любого из них может представлять собой мутацию в гене RET, который кодирует белок RET, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном RET, не содержащим мутацию. Например, дисрегуляция гена RET, белка RET или экспрессии или активности или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего первую часть RET, которая включает функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (то есть, который не является RET). В некоторых примерах, дисрегуляция гена RET, белка RET или экспрессии или активности может быть результатом трансляции одного гена RET с другим геном RET. Неограничивающие примеры слитых белков приведены в таблице 1. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок белка RET киназы приведены в таблице 2. Дополнительными примерами точечных мутаций белка RET киназы являются мутации, приводящие к резистентности RET к ингибированию. Неограничивающие примеры мутаций, приводящих к резистентности RET к ингибированию, приведены в таблицах 3 и 4.

[00502] Термин "немутантный" описывает нуклеиновую кислоту (например, ген RET или мРНК RET) или белок (например, белок RET), которые обнаруживаются у субъекта, не имеющего RET-связанного заболевания, например, RET-связанного рака (а также, необязательно, не подверженному повышенному риску развития RET-связанного заболевания, и/или у субъекта, по поводу которого нет подозрений в наличии у него RET-связанного заболевания), или которые обнаруживаются в клетке или ткани субъекта, у которого

нет RET-связанного заболевания, например, RET-связанного рака (а также, необязательно, который не подвержен повышенному риску развития RET-связанного заболевания, и/или субъекта, по поводу которого нет подозрений в наличии у него RET-связанного заболевания).

[00503] Термин "орган государственного регулирования" относится к государственному учреждению для одобрения медицинского применения в стране фармацевтических препаратов. Например, неограничивающим примером органа государственного регулирования является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

[00504] В изобретении предлагается способ лечения рака (например, RET-связанного рака) у пациента, нуждающегося в таком лечении, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его фармацевтической композиции.

[00505] В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, рак (например, RET-связанный рак) представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, рак (например, RET-связанный рак) представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, рак (например, RET-связанный рак) представляет собой рак легких (например, мелкоклеточную карциному легких или немелкоклеточную карциному легких), папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивный рак щитовидной железы, рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы, аденокарциному легких, клеточную карциному бронхиол легких, множественные эндокринные неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидной железы, рак молочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярный почечно-клеточный рак,

ганглионейроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительную миофибробластическую опухоль или рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, рак (например, RET-связанный рак) выбирают из следующей группы: острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелолейкоз (AML), рак у подростков, аденокарцинома, рак анального канала, рак червеобразного отростка, астроцитома, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль, базальноклеточная карцинома, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, рак костей, глиома стволовой части мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль бронхов, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, карцинома с неизвестной первичной локализацией, кардиальные опухоли, рак шейки матки, детские раковые заболевания, хордома, хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), хронические миелопролиферативные неоплазии, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, Т-клеточная лимфома кожи, рак желчевыводящих путей, протоковая карцинома in situ, эмбриональные опухоли, эндометриальный рак, эпендимома, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, экстракраниальная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, внепеченочный рак желчевыводящих путей, рак глаза, рак фаллопиевой трубы, фиброзная гистиоцитома костей, рак желчного пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая болезнь, глиома, волосатоклеточная опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, лимфома Ходжкина, гипотарингеальный рак, интраокулярная меланома, опухоль островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, саркома Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, рак легких, лимфома, макроглобулинемия, злокачественная фиброзная гистиоцитома костей, остеосаркома, меланома, Карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома,

метастатический плоскоклеточный рак шеи, карцинома средней линии ротовой полости, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазии, миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественная миелома, миелопролиферативный неоплазии, рак носовой полости и придаточных пазух носа, назофарингеальный рак, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легких, рак рта, рак ротовой полости, рак губ, рак ротоглотки, остеосаркома, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовой пазухи и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитомы, гипофизарный рак, плазмоцитомы, плеврорегочная бластома, беременность и рак молочной железы, первичная лимфома центральной нервной системы, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, саркома, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкого кишечника, саркома мягкой ткани, плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточный рак шеи, рак желудка, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимомы и карциномы вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, карцинома с неизвестной первичной локализацией, рак мочеиспускательного канала, рак матки, саркома матки, рак влагалища, рак женских наружных половых органов и опухоль Вильмса.

[00506] В некоторых вариантах осуществления, гематологическую злокачественную опухоль (например, гематологические злокачественные опухоли, которые являются RET-связанными раковыми заболеваниями) выбирают из группы, состоящей из лейкозов, лимфом (неходжкинской лимфомы), болезни Ходжкина (также называемой лимфомой Ходжкина) и миеломы, например, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелолейкоза (AML), острого промиелоцитарного лейкоза (APL), хронического лимфолейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML),

хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), острого недифференцированного лейкоза (AUL), анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), пролимфоцитарного лейкоза (PML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), Т-клеточных ALL, AML у взрослых с трехлинейной миелодисплазией (AML/TMDS), лейкоза смешанного происхождения (MLL), миелодиспластических синдромов (MDS), миелопролиферативных нарушений (MPD) и множественной миеломы (MM). Дополнительные примеры гематологических злокачественных опухолей включают миелопролиферативные нарушения (MPD), такие как истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитопения (ET) и идиопатический первичный миелофиброз (IMF/IPF/PMF). В одном варианте осуществления, гематологической злокачественной опухолью (например, гематологической злокачественной опухолью, которая представляет собой RET-связанный рак) является AML или CMML.

[00507] В некоторых вариантах осуществления, рак (например, RET-связанный рак) представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей (например, солидных опухолей, которые являются RET-связанными раковыми заболеваниями) включают, например, рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы), рак легких (например, аденокарциному легких, мелкоклеточную карциному легких), рак поджелудочной железы, дуктальную карциному поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному, опухоли головы и шеи, нейробластому и меланому. Смотрите, например, *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 173–186.

[00508] В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивного рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественных эндокринных неоплазий типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы,

колоректального рака, папиллярного почечно-клеточного рака, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

[00509] В некоторых вариантах осуществления, пациентом является человек.

[00510] Соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут также применяться для лечения RET-связанного рака.

[00511] Соответственно, в изобретении, кроме того, предлагается способ лечения пациента, у которого диагностирован RET-связанный рак или выявлено наличие RET-связанного рака, например, любого из приведенных в изобретении в качестве примеров RET-связанных раковых заболеваний, включающий введение пациенту терапевтически активного количества описанных в изобретении соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или их фармацевтической композиции.

[00512] Дисрегуляция RET киназы, гена RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одного или более) может способствовать образованию опухолей. Например, дисрегуляция RET киназы, гена RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них может представлять собой транслокацию, сверхэкспрессию, активацию, амплификацию или мутацию RET киназы, гена RET или киназного домена RET. Транслокация может включать транслокации с участием киназного домена RET, мутации могут включать мутации, относящиеся к сайту связывания RET с лигандом, и амплификация может быть амплификацией гена RET. Другие дисрегуляции могут включать в себя варианты сплайсинга мРНК RET и аутокринную/паракринную сигнализацию RET, что также может способствовать образованию опухоли.

[00513] В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них включает в себя сверхэкспрессию немутантной RET киназы (например, приводящей к аутокринной активации). В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция

гена RET, RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них включает в себя сверхэкспрессию, активацию, амплификацию или мутацию в хромосомном сегменте, содержащем ген RET или его часть, включающем, например, часть киназного домена или часть, способную проявлять киназную активность.

[00514] В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, белка RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них включает в себя одну или более транслокаций или инверсий хромосом, приводящих к слияниям гена RET. В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, белка RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них является результатом генетических транслокаций, в которых экспрессированный белок представляет собой слитый белок, содержащий остатки не-RET белка-партнера, и она включает минимум функционального домена RET киназы.

[00515] Неограничивающие примеры слитых белков RET приведены в таблице 1.

Таблица 1. Примеры белков-партнеров по слиянию с RET и раковых заболеваний

Белок-партнер по слиянию	Неограничивающие примеры RET-связанного рака (RET-связанных раковых заболеваний)
BCR	Хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML)
CLIP1	Аденокарцинома
KIF5B	NSCLC, рак яичников, эпителиоидные неоплазии; аденокарцинома легких ^{3, 4, 14} ; аденосквамозные карциномы ¹⁵
CCDC6 (также называемый как PTC1, D10S170 или H4)	NSCLC, рак толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы; аденокарциномы; аденокарцинома легких; метастатический колоректальный рак ⁵ ; аденосквамозные карциномы ¹⁵

PTC1ex9	Метастатический папиллярный рак щитовидной железы ²
NCOA4 (также называемый как PTC3, ELE1 и RFG)	Папиллярный рак щитовидной железы, NSCLC, рак толстой кишки, рак слюнной железы, метастатический колоректальный рак ⁵ ; аденокарцинома легких ¹⁵ ; аденосквамозные карциномы ¹⁵ диффузный склерозирующий вариант папиллярный рак щитовидной железы ¹⁶
TRIM33 (также называемый как PTC7 и RFG7)	NSCLC, папиллярный рак щитовидной железы
ERC1 (также называемый как ELKS)	Папиллярный рак щитовидной железы, рак молочной железы
FGFR10P	CMML, первичный миелофиброз с вторичным острым миелолейкозом
MBD1 (также известный как PCM1)	Папиллярный рак щитовидной железы
RAB61P2	Папиллярный рак щитовидной железы
PRKAR1A (также называемый как PTC2)	Папиллярный рак щитовидной железы
TRIM24 (также называемый как PTC6)	Папиллярный рак щитовидной железы
KTN1 (также называемый как PTC8)	Папиллярный рак щитовидной железы
GOLGA5 (также называемый как PTC5)	Папиллярный рак щитовидной железы, эпителиоидные неоплазии
HOOK3	Папиллярный рак щитовидной железы
KIAA1468 (также называемый как PTC9 и RFG9)	Папиллярный рак щитовидной железы, аденокарцинома легких ⁸
TRIM27 (также называемый как RFP)	Папиллярный рак щитовидной железы
AKAP13	Папиллярный рак щитовидной железы
FKBP15	Папиллярный рак щитовидной железы

SPECC1L	Папиллярный рак щитовидной железы; карцинома щитовидной железы
TBL1XR1	Папиллярный рак щитовидной железы; карцинома щитовидной железы
CEP55	Диффузный рак желудочно-кишечного тракта ⁷
CUX1	Аденокарцинома легких
KIAA1468	Аденокарцинома легких ¹²
ACBD5	Папиллярная карцинома щитовидной железы
MYH13	Медуллярная карцинома щитовидной железы ¹
Неохарактеризованный	Воспалительная миофибробластическая опухоль ⁶
PIBF1	Бронхиальная клеточная карцинома легких ⁹
KIAA1217	Папиллярный рак щитовидной железы ^{10, 13} аденокарцинома легких ¹⁴ NSCLC ¹⁴
MPRIIP	NSCLC ¹¹

¹ Grubbs et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 100:788-793, 2015.

² Halkova et al., Human Pathology 46:1962-1969, 2015.

³ U.S. Patent No. 9,297,011

⁴ U.S. Patent No. 9,2161,72

⁵ Le Rolle et al., Oncotarget. 6(30):28929-37, 2015.

⁶ Antonescu et al., Am J Surg Pathol. 39(7):957-67, 2015.

⁷ U.S. Patent Application Publication No. 2015/0177246.

⁸ U.S. Patent Application Publication No. 2015/0057335.

⁹ Japanese Patent Application Publication No. 2015/109806A.

¹⁰ Chinese Patent Application Publication No. 105255927A.

¹¹ Fang, et al. Journal of Thoracic Oncology 11,2 (2016): S21-S22.

¹² European Patent Application Publication No. EP3037547A1.

¹³ Lee et al., Oncotarget. DOI: 10,18632/oncotarget.9137, e-published ahead of printing, 2016.

¹⁴ Saito et al., Cancer Science 107:713-720, 2016.

¹⁵ Pirker et al., Transl. Lung Cancer Res. 4(6):797-800, 2015

¹⁶ Joung et al., Histopathology 69(1):45-53, 2016

[00516] В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них включает в себя одну или более делеций (например, делецию аминокислоты в положении 4), вставки или точечную мутацию (мутации) в RET киназе. В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них включает в себя делецию одного или более остатков RET киназы, что приводит к конститутивной активности RET киназного домена.

[00517] В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них включает в себя, по меньшей мере, одну точечную мутацию в гене RET, вызывающую продуцирование RET киназы, которая имеет одну или более аминокислотных замен по сравнению с немутантной RET киназой (смотрите, например, миссенс-точечные мутации, перечисленные в таблице 2).

Таблица 2. Точечные мутации/вставки/делеции, активирующие белок RET киназы

Примеры точечных мутаций RET
Аминокислота в положении 2
Аминокислота в положении 3
Аминокислота в положении 4
Аминокислота в положении 5
Аминокислота в положении 6
Аминокислота в положении 7
Аминокислота в положении 8
Аминокислота в положении 11
Аминокислота в положении 12
Аминокислота в положении 13
Аминокислота в положении 20
Аминокислота в положении 32 (например, S32L)

Примеры точечных мутаций RET
Аминокислота в положении 34 (например, D34S)
Аминокислота в положении 40 (например, L40P)
Аминокислота в положении 64 (например, P64L)
Аминокислота в положении 67 (например, R67H)
Аминокислота в положении 114 (например, R114H)
Аминокислота в положении 136 (например, глутаминовая кислота для терминирующего кодона)
Аминокислота в положении 145 (например, V145G)
Аминокислота в положении 180 (например, аргинин для терминирующего кодона)
Аминокислота в положении 200
Аминокислота в положении 292 (например, V292M)
Аминокислота в положении 294
Аминокислота в положении 321 (например, G321R)
Аминокислота в положении 330 (например, R330Q)
Аминокислота в положении 338 (например, T338I)
Аминокислота в положении 360 (например, R360W)
Аминокислота в положении 373 (например, аланин для сдвига рамки считывания)
Аминокислота в положении 393 (например, F393L)
Аминокислота в положении 432
Δ аминокислотные остатки 505–506 (внутрирамочная генеративная делеция 6-пар оснований в экзоне 7) ³
Аминокислота в положении 510 (например, A510V)
Аминокислота в положении 511 (например, E511K)
Аминокислота в положении 513 (например, A513D) ^{7*}
Аминокислота в положении 515 (например, C515S, C515W ⁴)
Аминокислота в положении 525 (например, R525W) ^{7*}
Аминокислота в положении 531 (например, C531R, или дупликация 9 пар оснований ²)
Аминокислота в положении 532 (например, дупликация) ²
Аминокислота в положении 533 (например, G533C ¹² , G533S)
Аминокислота в положении 550 (например, G550E)

Примеры точечных мутаций RET
Аминокислота в положении 591 (например, V591I)
Аминокислота в положении 593 (например, G593E)
Аминокислота в положении 600 (например, R600Q)
Аминокислота в положении 602 (например, I602V) ⁶
Аминокислота в положении 603 (например, K603Q, K603E ²)
Аминокислота в положении 606 (например, Y606C)
Аминокислота в положении 609 (например, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Аминокислота в положении 611 (например, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Аминокислота в положении 618 (например, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Аминокислота в положении 619 (например, F619F)
Аминокислота в положении 620 (например, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Аминокислота в положении 623 (например, E623K)
Аминокислота в положении 624 (например, D624N)
Аминокислота в положении 630 (например, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F)
Аминокислота в положении 631 (например, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Аминокислота в положении 632 (например, E632K, E632G ^{5, 11})
Δ аминокислотные остатки 632–633 (внутрирамочная генеративная делеция 6-пар оснований в экзоне 11) ⁹
Аминокислота в положении 633 (например, дупликация 9 пар оснований ²)
Аминокислота в положении 634 (например, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, или C634T, или вставка ELCR ² , или дупликация 12 пар оснований ²) (например, вызывающая МТС)
Аминокислота в положении 635 (например, R635G)
Аминокислота в положении 636 (например, T636P ² , T636M ⁴)
Аминокислота в положении 640 (например, A640G)

Примеры точечных мутаций RET
Аминокислота в положении 641 (например, A641S, A641T ⁸)
Аминокислота в положении 648 (например, V648I)
Аминокислота в положении 649 (например, S649L)
Аминокислота в положении 664 (например, A664D)
Аминокислота в положении 665 (например, H665Q)
Аминокислота в положении 666 (например, K666E, K666M, K666N)
Аминокислота в положении 686 (например, S686N)
Аминокислота в положении 691 (например, G691S)
Аминокислота в положении 694 (например, R694Q)
Аминокислота в положении 700 (например, M700L)
Аминокислота в положении 706 (например, V706M, V706A)
Аминокислота в положении 713 сплайс-вариант (например, E713K) ⁶
Аминокислота в положении 736 (например, G736R) ⁶
Аминокислота в положении 748 (например, G748C)
Аминокислота в положении 750 (например, A750P)
Аминокислота в положении 765 (например, S765P)
Аминокислота в положении 766 (например, P766S, P766M ⁶)
Аминокислота в положении 768 (например, E768Q, E768D)
Аминокислота в положении 769 (например, L769L)
Аминокислота в положении 770 (например, R770Q)
Аминокислота в положении 771 (например, D771N)
Аминокислота в положении 777 (например, N777S)
Аминокислота в положении 778 (например, V778I)
Аминокислота в положении 781 (например, Q781R)
Аминокислота в положении 790 (например, L790F)
Аминокислота в положении 791 (например, Y791F)
Аминокислота в положении 802
Аминокислота в положении 804 (например, V804L, V804M, или V804E) (например, вызывающая МТС)
Аминокислота в положении 805 (например, E805K)
Аминокислота в положении 806 (например, E806C; Y806E,

Примеры точечных мутаций RET
Y806F, Y806S, Y806G, Y806C ²)
Аминокислота в положении 818 (например, E818K)
Аминокислота в положении 819 (например, S819I)
Аминокислота в положении 823 (например, G823E)
Аминокислота в положении 826 (например, Y826M) ¹⁰
Аминокислота в положении 833 (например, R833C)
Аминокислота в положении 841 (например, P841L, P841P)
Аминокислота в положении 843 (например, E843D)
Аминокислота в положении 844 (например, R844W, R844Q, R844L)
Аминокислота в положении 848 (например, M848T)
Аминокислота в положении 852 (например, I852M)
Аминокислота в положении 866 (например, A866W ²)
Аминокислота в положении 873 (например, R873W)
Аминокислота в положении 876 (например, A876V)
Аминокислота в положении 881 (например, L881V)
Аминокислота в положении 882
Аминокислота в положении 883 (например, A883F, A883S, A883T)
Аминокислота в положении 884 (например, E884K)
Аминокислота в положении 886 (например, R886W)
Аминокислота в положении 891 (например, S891A)
Аминокислота в положении 897 (например, R897Q)
Аминокислота в положении 898 (например, D898V)
Аминокислота в положении 901 (например, E901K)
Аминокислота в положении 904 (например, S904F, S904C ²)
Аминокислота в положении 907 (например, K907E, K907M)
Аминокислота в положении 908 (например, R908K)
Аминокислота в положении 911 (например, G911D)
Аминокислота в положении 912 (например, R912P, R912Q)
Аминокислота в положении 918 (например, M918T, M918V, M918L ⁶) (например, вызывающая МТС)
Аминокислота в положении 919 (например, A919V)

Примеры точечных мутаций RET
Аминокислота в положении 921 (например, E921K)
Аминокислота в положении 922 (например, S922P, S922Y)
Аминокислота в положении 930 (например, T930M)
Аминокислота в положении 961 (например, F961L)
Аминокислота в положении 972 (например, R972G)
Аминокислота в положении 982 (например, R982C)
Аминокислота в положении 1009 (например, M1009V)
Аминокислота в положении 1017 (например, D1017N)
Аминокислота в положении 1041 (например, V1041G)
Аминокислота в положении 1064 (например, M1064T)
RET+3 ¹

¹ U.S. Patent Application Publication No. 2014/0272951.

² Krampitz et al., Cancer 120:1920-1931, 2014.

³ Latteyer, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 101(3):1016-22, 2016.

⁴ Silva, et al. Endocrine 49,2:366-372, 2015.

⁵ Scollo, et al., Endocr. J. 63(1):87-91, 2016.

⁶ Jovanovic, et al., Prilozi 36(1):93-107, 2015.

⁷ Qi, et al., Oncotarget. 6(32):33993-4003, 2015. *R525W and A513D appear to act in combination with S891A to enhance oncogenic активность.

⁸ Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11,2, 189-194, 2015.

⁹ Cecchirini, et al. Oncogene, 14, 2609-2612, 1997.

¹⁰ Karrasch, et al. Eur. Thyroid J., 5(1):73-7, 2016.

¹¹ Scollo et al., Endocr. J. 63:87-91, 2016.

¹² Wells et al., Thyroid 25:567-610, 2015.

[00518] В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них включает в себя сплайс-вариацию в RET мРНК, которая дает в результате экспрессированный белок, который является альтернативно сплайсированным вариантом RET, имеющим, по меньшей мере, один удаленный остаток (по сравнению с немутантным RET), что приводит к конститутивной активности

киназного домена RET.

[00519] В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них включает в себя, по меньшей мере, одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к продуцированию RET киназы, которая имеет одну или более аминокислотных замен или вставок или делеций в гене RET, что приводит к продуцированию RET киназы, которая имеет одну или более вставленных или удаленных аминокислот по сравнению с немутантной RET киназой, и которая является более резистентной к ингибированию ее фосфотрансферазной активности одним или более ингибиторами RET киназы, которые не являются соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, по сравнению с немутантной RET киназой или RET киназой, не содержащей такую же мутацию. Такие мутации, в некоторых случаях, не могут быть причиной снижения чувствительности раковой клетки или опухоли к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, по сравнению с раковой клеткой или опухолью, которые не включают конкретную мутацию, приводящую к резистентности при ингибировании RET). В таких вариантах осуществления, мутация, приводящая к резистентности при ингибировании RET, может давать в результате RET киназу, которая имеет одну или более повышенную величину $V_{\max}$, пониженную величину K_m для АТФ, и повышенную величину K_D для ингибитора RET киназы, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в случае присутствия ингибитора RET киназы, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, по сравнению с немутантной RET киназой или RET киназой, не имеющей такую же мутацию, в присутствии такого же ингибитора RET киназы.

[00520] В других вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них включает в себя, по меньшей мере, одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к продуцированию

RET киназы, которая имеет одну или более аминокислотных замен по сравнению с немутантной RET киназой, и которая имеет повышенную резистентность к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по сравнению с немутантной RET киназой или RET киназой, не содержащей такую же мутацию. В таких вариантах осуществления, мутация, приводящая к резистентности при ингибировании RET, может давать в результате RET киназу, которая имеет одну или более повышенную величину $V_{\max}$, пониженную величину K_m и пониженную величину K_D в присутствии соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по сравнению с немутантной RET киназой или RET киназой, не имеющей такую же мутацию, в присутствии такого же соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00521] Примеры мутаций, приводящих к резистентности при ингибировании RET, могут, например, включать точечные мутации, вставки или делеции в АТФ-связывающем сайте и рядом с ним в третичной структуре RET киназы, в том числе, но этим не ограничивая, остаток "привратник", остатки Р-петли, остатки в DFG-мотиве или рядом с ним и аминокислотные остатки во фронте растворителя из АТФ щели. Дополнительные примеры этих типов мутаций включают изменения в остатках, которые могут влиять на ферментативную активность и/или связывание лекарственного средства, в том числе, но этим не ограничивая, в остатках в петле активации, остатках, взаимодействующих с петлей активации или находящихся рядом с ней, остатках, способствующих конформациям активных или неактивных ферментов, изменения, включающие мутации, делеции и вставки в петлю, которую образует С-спираль, и в С-спираль. Конкретные остатки или области остатков, которые могут быть изменены (и которые являются мутациями, приводящими к резистентности при ингибировании RET) включают, но этим не ограничивая, остатки или области остатков, приведенные в таблице 3, основанные на последовательности немутантного белка RET человека (например, SEQ ID NO: 1). Дополнительные примеры положений мутаций, приводящих к резистентности при ингибировании RET, приведены в таблице 4.

Изменения для этих остатков могут включать единичные или множественные изменения аминокислот, вставки в последовательности или фланкирование последовательностей, и делеции в последовательностях или фланкирование последовательностей.

[00522] В некоторых вариантах осуществления, соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут применяться при лечении пациентов, у которых развились раковые заболевания с мутациями, приводящими к резистентности при ингибировании RET (которые приводят к повышенной резистентности при действии ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, замена в положении аминокислоты 804, например, V804M, V804L или V804E), либо путем дозирования в комбинации, либо в качестве последующей терапии после лечения традиционно применяемым лекарственным средством (например, другими ингибиторами RET киназы, которые не являются соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом). Примеры ингибиторов RET киназы (например, других ингибиторов RET киназы, которые не являются соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом) описаны в изобретении. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор RET киназы может быть выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, леватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864.

[00523] В некоторых вариантах осуществления, соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут применяться для лечения рака, который был идентифицирован, как имеющий мутации, приводящие к резистентности при ингибировании RET (которые приводят в результате к повышенной резистентности к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, замена в положении аминокислоты 804, например, V804M, V804L или V804E).

Таблица 3. Мутации, приводящие к резистентности при

ингибировании RET

Примеры мутаций, приводящих к резистентности при ингибировании RET
Аминокислота в положении 804 (V804M, V804L, V804E) ^{1, 2}
Аминокислота в положении 804/805 (V804M/E805K) ³
Аминокислота в положении 806 (Y806C, Y806E) ⁴

¹ Yoon et al., J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016.

² U.S. Patent No. 8,629,135.

³ Cranston, et al., Cancer Res. 66(20):10179-87, 2006.

⁴ Carlomagno, et al., Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009.

Таблица 4. Дополнительные примеры положений аминокислот при мутациях, приводящих к резистентности при ингибировании RET

RET остаток #	Локализация киназы
788	СПОСОБСТВУЕТ РАВНОВЕСИЮ НЕАКТИВНАЯ/АКТИВНАЯ КОНФОРМАЦИЯ
804	ПРИВРАТНИК
806	ФРОНТ РАСТВОРИТЕЛЯ ИЗ ЩЕЛИ АТФ
810	ФРОНТ РАСТВОРИТЕЛЯ
891	РЯДОМ С DFG-МОТИВОМ
729-739	ОСТАТКИ Р-ПЕТЛИ
759-768	ПЕТЛЯ, КОТОРУЮ ОБРАЗУЕТ С-СПИРАЛЬ
769-781	С-СПИРАЛЬ
868-874	РЯДОМ С ПЕТЛЕЙ АКТИВАЦИИ ИЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ПЕТЛЕЙ АКТИВАЦИИ
891-914	ПЕТЛЯ АКТИВАЦИИ

[00524] Онкогенная роль RET была впервые описана при папиллярной карциноме щитовидной железы (РТС) (Grieco et al., Cell, 1990, 60, 557-63), которая возникает из фолликулярных клеток щитовидной железы и является наиболее распространенным злокачественным заболеванием щитовидной железы. Примерно в 20-30% случаев РТС происходят соматические хромосомные перегруппировки (транслокации или инверсии), связывающие промотор и 5' части конститутивно экспрессированных неродственных генов с тирозинкиназным доменом RET (Greco et al.,

QJ Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 53, 440-54), что приводит к его эктопической экспрессии в клетках щитовидной железы. К настоящему времени, идентифицировано множество партнеров по слиянию, которые все обеспечивают домен взаимодействия белок/белок, индуцирующие лиганд-независимую димеризацию RET и конститутивную активность киназы (смотрите, например, таблицу 1). Роль RET-PTC перегруппировок в патогенезе PTC подтверждена на трансгенных мышах (Santoro et al., Oncogene, 1996, 12, 1821-6). Недавно, была идентифицирована перичентрическая инверсия 10,6 Мб в хромосоме 10 в генетических картах RET примерно у 2% пациентов с аденокарциномой легких, которая генерирует различные варианты химерного гена KIF5B-RET (Ju et al., Genome Res., 2012, 22, 436-45, Kohno et al., 2012, Nature Med., 18, 375-7; Takeuchi et al., Nature Med., 2012, 18, 378-81; Lipson et al., 2012, Nature Med., 18, 382-4). Слитые транскрипты сверхэкспрессируются, и все полученные химерные белки содержат N-концевую часть суперспиральной области KIF5B, которая опосредует гомодимеризацию, и весь киназный домен RET. Ни один из пациентов с положительным RET не имеет других известных онкогенных изменений (таких как мутация EGFR или K-Ras, транслокация ALK), что подтверждает возможность того, что слияние KIF5B-RET может запускать мутацию, вызывающую аденокарциному легких. Онкогенный потенциал KIF5B-RET был подтвержден трансфекцией слитого гена в культивируемые клеточные линии. Аналогично тому, что наблюдалось со слитыми белками RET-PTC, KIF5B-RET конститутивно фосфорилируется и индуцирует трансформацию NIH-3T3 и независимый от IL-3 рост клеток BA-F3. Однако, у пациентов с аденокарциномой легких были идентифицированы и другие слитые белки RET, такие как слитый белок CCDC6-RET, который, как было установлено, играет ключевую роль в пролиферации клеток линии LC-2/ad аденокарциномы легких человека (Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(12):1872-1876)). Было показано, что ингибиторы RET могут применяться при лечении рака легких, при котором вовлечены RET-перегруппировки (Drilon, A.E. et al., J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8007)). Слитые белки RET были также идентифицированы у пациентов с

колоректальным раком (Song Eun-Kee, et al. *International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975).

[00525] Помимо перегруппировок последовательности RET, усиление функциональных точечных мутаций протоонкогена RET также приводит к онкогенным явлениям, как это показано при медуллярной карциноме щитовидной железы (МТС), которая возникает из парафолликулярных клеток, продуцирующих кальцитонин (de Groot, et al., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Около 25% случаев МТС связаны с множественной эндокринной неоплазией типа 2 (MEN2), группой наследственных онкологических синдромов, влияющих на нейроэндокринные органы, вызываемых эмбриональной активацией точечных мутаций RET. В подтипах MEN2 (MEN2A, MEN2B и наследственных МТС/FMTC), мутации гена RET имеют сильную взаимосвязь с фенотипом и генотипом, определяющую различную агрессивность МТС и клинические проявления заболевания. При MEN2A синдроме, мутации вовлекают один из шести цистеиновых остатков (главным образом С634), расположенный в богатом цистеином внеклеточном участке, что приводит к лиганд-независимой гомодимеризации и конститутивной активации RET. Развивается МТС у пациентов в молодом возрасте (начало в возрасте 5-25 лет), но могут также развиваться феохромоцитома (50%) и гиперпаратиреоз. MEN2B вызывается в основном мутацией M918T, которая локализована в киназном домене. Эта мутация конститутивно активирует RET в ее мономерном состоянии и изменяет распознавание киназой субстрата. Синдром MEN2B характеризуется ранним проявлением (<1 год) и очень агрессивной формой МТС, феохромоцитомой (50% пациентов) и ганглионевромой. При FMTC, единственным проявлением болезни является МТС, обычно возникающая в совершеннолетнем возрасте. Было обнаружено много различных мутаций, охватывающих весь ген RET. Остальные 75% случаев МТС являются спорадическими, и около 50% из них содержат соматические мутации RET: наиболее частой мутацией является M918T, которая, как и в случае MEN2B, связана с наиболее агрессивным фенотипом. Соматические точечные мутации RET также описаны при других опухолях, таких как колоректальный рак (Wood

et al., *Science*, 2007, 318, 1108-13) и мелкоклеточная карцинома легкого (*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30).

[00526] Было обнаружено, что компоненты сигнального пути RET экспрессируются при первичных опухолях молочной железы и функционально взаимодействуют с путем эстрогенового рецептора СС в клеточных линиях опухоли молочной железы (Boulay et al., *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), при этом экспрессия и активация RET лигандами семейства GDNF может играть важную роль при перинеуральной инвазии раковых клеток различных типов (Ito et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-94; Gil et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 102, 107-18; Iwahashi et al., *Cancer*, 2002, 94, 167-74).

[00527] RET также экспрессируется в 30-70% случаев инвазивного рака молочной железы, при этом экспрессия наблюдается относительно более часто при эстроген-рецептор положительных опухолях (Plaza-Menacho, I., et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657; Esseghir, S., et al., *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., et al., *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350).

[00528] Сообщалось об идентификации перегруппировок RET в подгруппе животных с ксенотрансплантатом, взятым у пациентов (PDX) с колоректальным раком. Несмотря на то, что остается еще определить частоту появления такого события у пациентов с колоректальным раком, тем не менее, эти данные подтверждают роль RET в качестве мишени при этом заболевании (Gozgit et al., *AACR Annual Meeting* 2014). Исследования показали, что промотор RET часто метилируется при колоректальных раках, и гетерозиготные миссенс-мутации, которые, как предполагают, снижают экспрессию RET, идентифицируются в 5-10% случаев, что указывает на то, что RET вероятно имеет некоторые характеристики онкосупрессора при спорадических раках толстой кишки (Luo, Y., et al., *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., et al., *Science*, 2006, 268-274; *Cancer Genome Atlas Network*, *Nature*, 2012, 487, 330-337).

[00529] В настоящее время показано, что растущее количество типов опухолей экспрессируют существенные количества немутантной

RET киназы, которая может оказывать влияние на развитие и распространение опухоли. RET экспрессируется в 50-65% случаев протоковых карцином поджелудочной железы, и экспрессия более часто обнаруживается при метастатических и высокозлокачественных опухолях (Ito, Y, et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., et al., *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664).

[00530] При неоплазиях ростков кроветворения, RET экспрессируется при остром миелолейкозе (AML) с моноцитарной дифференциацией, а также при CMML (Gattei, V. et al., *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., et al., *Ann. Hematol*, 1998, 77, 207-210; Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954). Недавние исследования позволили идентифицировать редкие хромосомные перегруппировки, в которых участвует RET, у пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (CMML). CMML часто связан с перегруппировками различных тирозинкиназ, которые вызывают экспрессию химерных цитоплазматических онкогенных белков, что приводит к активации RAS путей (Kohlmann, A., et al., *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). В случае RET, химерные гены, которые связывают RET с BCR (BCR-RET) или с онкогенным партнером, рецептором 1 фактора роста фибробластов (FGFR1OP-RET), трансформируются в ранние гематопозитические клетки-предшественники и могут направлять созревание этих клеток по моноцитарным путям, возможно, путем инициирования RET-опосредованного сигнального пути RAS (Ballerini, P., et al., *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389).

[00531] Было также показано, что экспрессия RET возникает при некоторых других типах опухолей, включающих рак предстательной железы, мелкоклеточную карциному легкого, меланому, почечно-клеточную карциному и опухоли головы и шеи (Narita, N., et al., *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, J. M., et al., *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21, 326-332; Flavin, R., et al., *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 519-523).

[00532] При нейробластоме, экспрессия RET и активация в результате воздействия лигандов нейротрофного фактора глиальных клеток (GFL) выполняют определенные функции при дифференцировке

опухолевых клеток, вероятно, во взаимодействии с другими рецепторами нейротрофного фактора для подавления N-Мус, экспрессия которого является маркером неблагоприятного прогноза (Hofstra, R. M., W., et al., Hum. Genet. 1996, 97, 362-364; Petersen, S. and Bogenmann, E., Oncogene, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., Nature Ref. Cancer, 2003, 3, 203-216).

[00533] Известны многоцелевые ингибиторы, которые дают перекрестную реакцию с RET (Borrello, M.G., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17(4), 403-419; International Patent Application Nos. WO 2014/141187, WO 2014/184069, и WO 2015/079251).

[00534] Соответственно, в изобретении предлагаются способы лечения пациента, у которого диагностирован рак (или выявлено наличие ракового заболевания) (например, RET-связанный рак) (например, RET-связанный рак, который включает одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибиторам RET), которые включают введение пациенту терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Кроме того, в изобретении предлагаются способы лечения пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака (например, пациента, у которого идентифицировали или диагностировали наличие RET-связанного рака путем использования одобренного к применению органом государственного регулирования, например, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), испытания или анализа для идентификации дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, у пациента или в биоптате, взятом у пациента) (например, любого из описанных в изобретении или известных RET-связанных раковых заболеваний) (например, RET-связанного рака, который включает одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибиторам RET), которые включают введение пациенту терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах

осуществления, для проведения испытания или анализа используется набор для испытания или анализа.

[00535] Кроме того, в изобретении предлагаются способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает: (a) определение, является ли рак у пациента RET-связанным раком (например, RET-связанным раком, включающим RET-связанные раковые заболевания, имеющие одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) (например, используя одобренный к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для идентификации дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, у пациента или в биоптате, взятом у пациента, или путем проведения любого из описанных в изобретении неограничивающих примеров анализа); и (b) если определяется, что рак представляет собой RET-связанный рак, то введение пациенту терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту еще одного противоракового средства (например, еще одного ингибитора RET, например, ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или другого ингибитора RET, который является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом). В некоторых вариантах осуществления, субъекта ранее подвергали лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или ранее подвергали другому противораковому лечению, например, после удаления опухоли или лучевой терапии.

[00536] Кроме того, в изобретении предлагаются способы лечения пациента (например, пациента, по поводу которого имеются подозрения о наличии у него RET-связанного рака, пациента с проявлением одного или более симптомов RET-связанного рака, или

пациента с повышенным риском развития RET-связанного рака), которые включают проведение анализа (например, анализа, при котором используют секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимическое исследование, или анализа методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с зондом Break Apart) (например, используя одобренный к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для проведения анализа) образца, взятого у пациента, для определения, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET киназы или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически активного количества соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемой соль или сольвата или их фармацевтической композиции пациенту, у которого определили наличие дисрегуляции гена RET, RET киназы или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них. В изобретении описаны дополнительные неограничивающие примеры методов анализа, которые могут быть использованы в этих способах. Также хорошо известны и другие дополнительные методы анализа. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту еще одного противоракового средства (например, еще одного ингибитора RET, например, ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или другого ингибитора RET, который является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соль или сольватом). В некоторых вариантах осуществления этих способов, субъекта ранее подвергали лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или ранее подвергали другому противораковому лечению, например, после удаления опухоли или лучевой терапии.

[00537] Кроме того, в изобретении предлагается соединение

общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или его фармацевтическая композиция для применения при лечении RET-связанного рака (например, RET-связанного рака, включающего RET-связанные раковые заболевания, имеющие одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) у пациента, у которого идентифицировали или диагностировали наличие RET-связанного рака на стадии проведения анализа (например, *in vitro* анализа) (например, анализа, при котором используют секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимическое исследование, или анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондом Break Apart) (например, используя одобренный к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для проведения анализа) образца, взятого у пациента, для определения, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET киназы или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), где присутствие дисрегуляции гена RET, RET киназы или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, указывает на то, что пациент имеет RET-связанный рак. Кроме того, предлагается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для производства лекарственного препарата для лечения RET-связанного рака (например, RET-связанного рака, имеющего одна или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) у пациента, у которого идентифицировали или диагностировали или наличие RET-связанного рака на стадии проведения анализа (например, *in vitro* анализа) (например, анализа, при котором используют секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимическое исследование, или анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондом Break Apart) (например, используя одобренный к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для

проведения анализа) образца, взятого у пациента, для определения, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET киназы или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), где присутствие дисрегуляции гена RET, RET киназы или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, указывает на то, что пациент имеет RET-связанный рак. Некоторые варианты осуществления любых из описанных в изобретении способов или применений дополнительно включают запись в историю болезни пациента (например, на считываемом на компьютере носителе), что у пациента выявлена дисрегуляция гена RET, RET киназы, или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них (например, выявлено наличие одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) на стадии проведения анализа, и пациенту следует вводить соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват или его фармацевтическую композицию.

[00538] Кроме того, в изобретении предлагается соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения при лечении рака (например, RET-связанного рака, например, RET-связанного рака, имеющего одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) у пациента, нуждающегося в этом, или у пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака (например, у пациента, у которого идентифицировали или диагностировали наличие RET-связанного рака путем использования одобренного к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для идентификации дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, у пациента или в его биоптате) (например, любого из описанных в изобретении или известных RET-связанных раковых заболеваний). Кроме того, предлагается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для производства лекарственного препарата для лечения рака.

(например, RET-связанного рака, например, RET-связанного рака, имеющего одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) у пациента, нуждающегося в этом, или у пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака (например, у пациента, у которого идентифицировали или диагностировали наличие RET-связанного рака путем использования одобренного к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для идентификации дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, у пациента или в его биоптате) (например, любого из описанных в изобретении или известных RET-связанных раковых заболеваний).

[00539] В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, у пациента было идентифицировано или диагностировано наличие рака с дисрегуляцией гена RET, RET киназы, или с дисрегуляцией экспрессии или активности или уровня любого из них (например, рака, имеющего одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) (например, определяемых с использованием одобренного к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), метода анализа или набора для анализа). В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, пациент имеет опухоль, для которой доказано наличие дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них (например, опухоль, для которой доказано наличие одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) (например, определенных с использованием одобренного к применению органом государственного регулирования метода анализа или набора для анализа). В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, пациентом может быть пациент с опухолью (опухольями), для которой доказано наличие дисрегуляции гена RET, RET киназы,

или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них (например, с опухолью, для которой доказано наличие одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) (например, доказано наличие мутаций с использованием одобренного к применению органом государственного регулирования, например, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), метода анализа или набора для анализа). В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, пациентом может быть пациент, у которого опухоли характеризуются наличием дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них (например, пациент, у которого опухоли характеризуются наличием одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) (например, где опухоль в таком качестве идентифицируется с использованием одобренного к применению органом государственного регулирования, например, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), метода анализа или набора для анализа). В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, относительно пациента существуют подозрения в том, что он болен RET-связанным раком. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, в истории болезни пациента указано, что у пациента имеется опухоль, которая характеризуется наличием дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них (например, опухоль, характеризующаяся наличием одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) (и, необязательно, в истории болезни указывается, что пациента следует подвергнуть лечению с помощью любого из предложенных в изобретении соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов, или их композиций).

[00540] Кроме того, в изобретении предлагаются способы лечения пациента, которые включают введение терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, имеющему

историю болезни, в которой указано, что пациент имеет дисрегуляцию гена RET, RET киназы, или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET). Кроме того, предлагается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для производства лекарственного препарата для лечения RET-связанного рака у пациента, имеющего историю болезни, в которой указано, что пациент имеет дисрегуляцию гена RET, RET киназы, или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET). Кроме того, предлагается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для лечения RET-связанного рака у пациента, имеющего историю болезни, в которой указано, что пациент имеет дисрегуляцию гена RET, RET киназы, или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET. Некоторые варианты осуществления этих способов и применений могут дополнительно включать стадию проведения анализа (например, *in vitro* анализа) (например, анализа, при котором используют секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимическое исследование, или анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондом Break Apart) (например, используя одобренный к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для проведения анализа) образца, взятого у пациента, для определения, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET киназы или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них, и запись информации в историю болезни пациента (например, на считываемом на компьютере носителе), что у пациента выявлена дисрегуляция гена RET, RET киназы, или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них (например, выявлено наличие одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET).

[00541] Кроме того, в изобретении предлагается способ лечения субъекта. Способ включает проведение анализа образца, взятого у субъекта, для определения, имеет ли субъект дисрегуляцию гена RET, RET киназы или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET). Способ также включает введение субъекту, у которого было выявлено наличие дисрегуляции гена RET, RET киназы или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, слитый RET может быть выбран из слитого KIF5B-RET и слитого CCDC6-RET. В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, белка RET киназы или дисрегуляция их экспрессии или активности представляет собой транслокацию генов или хромосом, которая вызывает экспрессию слитого белка RET (например, любого из описанных в изобретении слитых белков RET). В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция гена RET, белка RET киназы или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET (например, любую одну или более из описанных в изобретении точечных мутаций в RET). Одна или более точечных мутаций в гене RET может вызывать, например, трансляцию белка RET, имеющего одно или более следующих аминокислотных замен: M918T, M918V, C634W, V804L и V804M. В некоторых вариантах осуществления, дисрегуляция в гене RET, киназном белке RET, или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (например, любую комбинацию одной или более описанных в изобретении мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET). Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту еще одного противоракового средства (например, еще одного ингибитора RET, например, ингибитора RET, который не является соединением общей

формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или другого ингибитора RET, который является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом).

[00542] Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для пациента (например, *in vitro* способы), которые включают введение терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака (например, RET-связанного рака, имеющего одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) (например, пациенту, у которого было идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака рак путем использования одобренного к применению органом государственного регулирования, например, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набора для идентификации дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, у пациента или в биоптате, взятом у пациента) (например, любого из описанных в изобретении или известных RET-связанных раковых заболеваний). Некоторые варианты осуществления могут дополнительно включать применение выбранного лечения для пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака (например, RET-связанного рака, имеющего одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET). Некоторые варианты осуществления могут дополнительно включать применение выбранного лечения для пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака (например, RET-связанного рака, имеющего одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET). Некоторые варианты осуществления могут дополнительно включать стадию проведения анализа (например, *in vitro* анализа) (например, анализа, при котором используют секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимическое исследование, или анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондом Break Apart)

(например, используя одобренный к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для анализа) образца, взятого у пациента, для определения, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET киназы, или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), и для идентификации и диагностирование пациента, у которого выявлено наличие дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), в качестве имеющего RET-связанный рак.

[00543] Кроме того, в изобретении предлагаются способы выбора лечения для пациента, которые включают введение терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где способы включают стадию проведения анализа (например, *in vitro* анализа) (например, анализа, при котором используют секвенирование нового поколения, иммуногистохимическое исследование, или анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондом Break Apart) (например, используя одобренный к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набора для анализа) образца, взятого у пациента, для определения, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET киназы, или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), и для идентификации и диагностирования пациента, у которого выявлено наличие дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), в качестве имеющего RET-связанный рак, и выбора терапевтического лечения, включающего введение терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака. Некоторые варианты осуществления могут дополнительно включать применение выбранного лечения для пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака.

[00544] Кроме того, предлагаются способы выбора пациента для лечения, включающего введение терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его фармацевтической композиции, где способы включают выбор, идентификацию или диагностирование пациента, имеющего RET-связанный рак (например, RET-связанный рак, имеющий одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), и выбор пациента для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, идентификация или диагностирование пациента на наличие у него RET-связанного рака может включать стадию проведения анализа (например, *in vitro* анализа) (например, анализа, при котором используют секвенирование нового поколения, иммуногистохимическое исследование, или анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондом Break Apart) (например, используя одобренный к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для анализа) образца, взятого у пациента, для определения, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET киназы, или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), и для идентификации и диагностировании пациента, у которого выявлено наличие дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), в качестве имеющего RET-связанный рак. В некоторых вариантах осуществления, способ

выбора лечения может быть использован как часть клинического исследования, которое включает применение различных методов лечения RET-связанного рака.

[00545] В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов или применений, анализ, используемый для определения, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET или RET киназы, или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них (например, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), с использованием образца (например, биологического образца или биоптата (например, залитого в парафин биоптата), взятого у пациента (например, пациента, по поводу которого имеются подозрения о наличии у него RET-связанного рака, пациента, имеющего один или более симптомов RET-связанного рака, и/или пациента с повышенным риском развития RET-связанного рака), может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондом Break Apart, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ методом сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS), нозерн-блоттинг и амплификацию на основе полимеразной цепной реакции (PCR) (например, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (RT-PCR) и количественную RT-PCR в реальном масштабе времени). Как известно, анализы обычно проводят, например, по меньшей мере, с одним зондом для меченой нуклеиновой кислоты или, по меньшей мере, с одним меченым антителом или его антиген-связывающим фрагментом. С целью анализа могут быть использованы другие методы обнаружения, применяемые для выявления дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровней любого из них (смотрите, например, приведенные в изобретении ссылки на литературу).

[00546] В области медицинской онкологии считается обычной практикой использование комбинации различных форм терапии для лечения каждого пациента с раком. В медицинской онкологии, другим компонентом (компонентами) такого совместного лечения или терапии, в дополнении к описанным в изобретении композициям,

может являться, например, хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапевтические средства, такие как ингибиторы киназ, ингибиторы сигнальной трансдукции и/или моноклональные антитела. Поэтому, соединения общей формулы I могут также применяться в качестве вспомогательных лекарственных средств при лечении рака, то есть, они могут быть использованы в комбинации с одним или более дополнительными терапиями или терапевтическими средствами, например, с химиотерапевтическим средством, которое имеет аналогичный или отличающийся механизм действия.

[00547] В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов, соединение общей формулы I (или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством, по меньшей мере, одного дополнительного терапевтического средства, выбранного из одного или более дополнительных терапевтических методов или терапевтических (например, химиотерапевтических) средств.

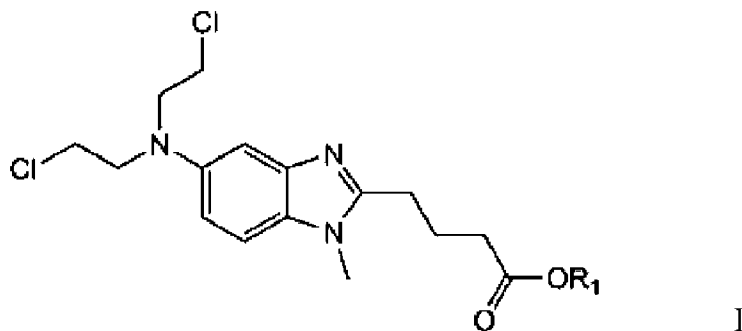
[00548] Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств включают другие RET-таргетированные терапевтические средства (то есть другие ингибиторы RET киназы; ингибиторы RET, которые не являются соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом), терапевтические средства, таргетированные на рецептор тирозинкиназы, ингибиторы пути сигнальной трансдукции, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, модуляторы путей апоптоза (например обатаклакс); цитотоксические химиотерапевтические препараты, ангиогенез-таргетированные терапии, средства, таргетированные на иммунную систему, и лучевую терапию.

[00549] В некоторых вариантах осуществления, другое RET-таргетированное терапевтическое средство представляет собой мультикиназный ингибитор, проявляющий ингибирующую активность в отношении RET. В некоторых вариантах осуществления, другой RET-таргетированный ингибитор является селективным в отношении RET киназы. Приводимые в качестве примеров RET-таргетированные терапевтические средства могут проявлять ингибирующую активность

(IC₅₀) в отношении RET киназы приблизительно менее чем 1000 нМ, приблизительно менее чем 500 нМ, приблизительно менее чем 200 нМ, приблизительно менее чем 100 нМ, приблизительно менее чем 50 нМ, приблизительно менее чем 25 нМ, приблизительно менее чем 10 нМ или приблизительно менее чем 1 нМ.

[00550] Неограничивающие примеры RET-таргетированных терапевтических средств включают алектиниб, апатиниб, кабозантиниб (XL-184), довитиниб, ленватиниб, мотесаниб, нинтеданиб, понатиниб, регорафениб, ситраватиниб (MGCD516), сунитиниб, сорафениб, ваталаниб, вандетаниб, AUY-922 (5-(2,4-дигидрокси-5-изопропил-фенил)-N-этил-4-[4-(морфолинометил)-фенил]изоксазол-3-карбоксамид), BLU6864, BLU-667, DCC-2157, NVP-AST487 (1-[4-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)-фенил]-3-[4-[6-(метиламино)пиримидин-4-ил]оксифенил]мочевина), PZ-1, RPI-1 (1,3-дигидро-5,6-диметокси-3-[(4-гидроксифенил)-метил]-Н-индол-2-он), RXDX-105 (1-(3-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-изоксазол-3-ил)мочевина), SPP86 (1-изопропил-3-(фенилэтинил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин) и TG101209 (N-(1,1-диметил-этил)-3-[[5-метил-2-[[4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]амино]-4-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид).

[00551] Дополнительные примеры других ингибиторов RET киназы включают ингибиторы RET киназы, описанные в патентных документах U.S. Patent Nos. 9150517 и 9149464 и International Publication No. WO 2014075035, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них. Например, в некоторых вариантах осуществления, другой ингибитор RET представляет собой соединение формулы I:



где R₁ представляет собой C₆-C₂₄алкил или полиэтиленгликоль;

или его фармацевтически приемлемую солевую форму. В некоторых вариантах осуществления, другой ингибитор RET представляет собой додециловый эфир 4-{5-[бис(хлорэтил)амино]-1-метил-1Н-бенз-имидазол-2-ил}масляной кислоты.

[00552] Еще одни терапевтические средства включают ингибиторы RET, такие как ингибиторы RET, описанные, например, в патентных документах U.S. Patent Nos. 7504509; 8299057; 8399442; 8067434; 8937071; 9006256 и 9035063; U.S. Publication Nos. 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; International Publication Nos. WO 2014/184069; WO 2014/072220; WO 2012/053606; WO 2009/017838; WO 2008/031551; WO 2007/136103; WO 2007/087245; WO 2007/057399; WO 2005/051366; WO 2005/062795; и WO 2005/044835; и в публикации J. Med.Chem. 2012, 55 (10), 4872-4876, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[00553] Неограничивающие примеры терапевтических средств, таргетированных на рецептор тирозинкиназы (Trk), включают афатиниб, кабозантиниб, цетуксимаб, кризотиниб, дабрафениб, энтректиниб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, пазопаниб, панитумумаб, пертузумаб, сунитиниб, трастузумаб, 1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевину, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005, и TSR-011. Дополнительные терапевтические средства, таргетированные на Trk, включают терапевтические средства, описанные в патентных документах U.S. Patent No. 8450322; 8513263; 8933084; 8791123; 8946226; 8450322; 8299057 и 8912194; U.S. Publication No. 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; и 2015/0306086; International Publication No. WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO

2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578 и WO 2013/074518, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[00554] Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно найти в патентных документах U.S. Patent No. 8637516, International Publication No. WO 2012/034091, U.S. Patent No. 9102671, International Publication No. WO 2012/116217, U.S. Publication No. 2010/0297115, International Publication No. WO 2009/053442, U.S. Patent No. 8,642,035, International Publication No. WO 2009092049, U.S. Patent No. 8,691,221, International Publication No. WO2006131952, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них. Примеры ингибиторов Trk включают GNF-4256, описанный в публикации Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015, и GNF-5837 (N-[3-[[2,3-дигидро-2-оксо-3-(1H-пиррол-2-илметил)-1H-индол-6-ил]амино]-4-метил-фенил]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-мочевину), описанный в публикации ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[00555] Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают ингибиторы, раскрытые в патентных документах U.S. Publication No. 2010/0152219, U.S. Patent No. 8114989 и International Publication No. WO 2006/123113, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них. Примеры ингибиторов Trk включают AZ623, описанный в публикации Cancer 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, описанный в публикации Biol. Ther. 16(3):477-483, 2015; AZ64, описанный в публикации Cancer Chemother. Pharmacol. 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)-пиримидин-2,4-диамин), описанный в публикации Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009; и AZD7451; содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[00556] Ингибитор Trk может включать ингибиторы, описанные в патентных документах U.S. Patent Nos. 7615383; 7384632; 6153189; 6027927; 6025166; 5910574; 5877016 и 5844092, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок

на них.

[00557] Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают CEP-751, описанный в публикации *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997; CT327, описанный в публикации *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015; соединения, описанные в патентной публикации *International Publication No. WO 2012/034095*; соединения, описанные в патентных публикациях *U.S. Patent No. 8673347* и *International Publication No. WO 2007/022999*; соединения, описанные в патентной публикации *U.S. Patent No. 8338417*; соединения, описанные в патентной публикации *International Publication No. WO 2016/027754*; соединения, описанные в патентной публикации *U.S. Patent No. 9242977*; соединения, описанные в патентной публикации *U.S. Publication No. 2016/0000783*; сунитиниб (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид), описанный в *PLoS One* 9:e95628, 2014; соединения, описанные в патентной публикации *International Publication No. WO 2011/133637*; соединения, описанные в патентной публикации *U.S. Patent No. 8637256*; соединения, описанные в публикации *Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014; соединения, описанные в публикации *Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009; (R)-2-фенилпирролидин замещенные имадизопиридазины, например, (4-((5-хлор-4-(метиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метокси-фенил)(морфолино)метанон, описанный в публикации *ACS Med. Chem. Lett.* 6(5):562-567, 2015; GTx-186 и другие, описанные в *PLoS One* 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-гексагидро-10-гидрокси-10-(метоксикарбонил)-9-метил-9,12-эпокси-1H-дииндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]пирроло[3,4-i][1,6]бензодиазочин-1-он), описанный в публикации *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010; 4-аминопиразолилпиримидины, например, AZ-23 ((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин), описанный в публикации *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008; PNA-739358 (данусертиб), описанный в публикации *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007; Gö 6976 (5,6,7,13-тетрагидро-13-метил-5-оксо-12H-индоло[2,3-a]пирроло-

[3,4-с]карбазол-12-пропаненитрил), описанный в публикации J. Neurochem. 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он), описанный в публикации IJAE 115:117, 2010; милциклиб (PNA-848125AC), описанный в публикации J. Carcinog. 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-циано-2-пропен-тиоамид); алтиратиниб (N-(4-((2-(циклопропан-карбоксамидо)пиридин-4-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); кабозантиниб (N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); лестауртиниб ((5S,6S,8R)-6-гидрокси-6-(гидроксиметил)-5-метил-7,8,14,15-тетрагидро-5H-16-окса-4b,8a,14-триаза-5,8-метанодинбензо[b,h]циклоокта[jkl]циклопента[e]-as-индацен-13(6H)-он); доватиниб (4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-она моно-2-гидроксипропаноата гидрат); ситраватиниб (N-(3-фтор-4-((2-(5-((2-метоксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)тиено[3,2-b]-пиридин-7-ил)окси)фенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); ONO-5390556; регорафениб (4-[4-({[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфеноксид]-N-метилпиридин-2-карбоксамид гидрат); VSR-902A; содержание публикаций включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[00558] Способность ингибитора Trk действовать в качестве ингибитора TrkA, TrkB и/или TrkC может быть исследована с использованием методов анализа, описанных в примерах А и В в патентном документе U.S. Patent No. 8513263, содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него.

[00559] В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы путей сигнальной трансдукции включают ингибиторы пути Ras-Raf-MEK-ERK (например, биниметиниб, селуметиниб, энкорафениб, сорафениб, траметиниб и вемурафениб), ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамицин, перифосин, темсиролимуc), и другие ингибиторы киназ, такие как барицитиниб, бригатиниб, капматиниб, данусертиб, ибрутиниб, милциклиб, кверцетин, регорафениб, руксолитиниб, семаксаниб, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793,

INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-амино-N-[5,6-дигидро-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-оксо-1H-пирроло-[4,3,2-ef][2,3]бензодиазепин-8-ил]-циклогексанацетамид), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 и TG101209 (N-третбутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензол-сульфонамид).

[00560] Неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек иммунного ответа включают ипилимумаб, тремелидумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 и пембролизумаб.

[00561] В некоторых вариантах осуществления, цитотоксические химиотерапевтические средства выбирают из триоксида мышьяка, блеомицина, карбазитаксела, капецитабина, карбоплатина, цисплатина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, даунорубицина, доцетаксела, доксорубицина, этопозиды, фторурацила, гемцитабина, иринотекана, ломустина, метотрексата, митомицина C, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, темозоломида и винкристина.

[00562] Неограничивающие примеры ангиогенез-таргетированных средств включают афлиберцепт и бевацизумаб.

[00563] В некоторых вариантах осуществления, средства, таргетированные на иммунную систему, выбирают из альдеслейкина, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба, преднизона и сипулеуцела-T.

[00564] Неограничивающие примеры лучевой терапии включают терапию радиоактивным йодом, облучение внешним пучком и облучение радиом 223.

[00565] Дополнительные ингибиторы киназы включают ингибиторы, описанные, например, в патентных документах U.S. Patent No. 7514446; 7863289; 8026247; 8501756; 8552002; 8815901; 8912204; 9260437; 9273051; U.S. Publication No. US 2015/0018336; International Publication No. WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO

2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069 и WO 2016/075224, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[00566] Дополнительные ингибиторы киназы включают ингибиторы, описанные, например, в патентных документах WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521 и WO 2014/011900, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[00567] Соответственно, кроме того, в изобретении предлагается способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения рака, которая содержит (а) соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) дополнительное терапевтическое средство и (с) необязательно, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, раздельного или последовательного использования для лечения рака, где количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства взятые вместе являются эффективными при лечении рака.

[00568] В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство (средства) включает любое одно из перечисленных выше терапий или терапевтических средств, которые являются стандартами лечения при раковых заболеваниях, где рак характеризуется дисрегуляцией гена RET, белка RET, или дисрегуляцией экспрессии или активности, или уровня любого из них.

[00569] Эти дополнительные терапевтические средства могут быть введены одной или более дозами соединения общей формулы I,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции, как часть одной и той же лекарственной формы или отдельных лекарственных форм, одним и тем же или различными способами введения, и/или при одном и том же или при различных режимах применения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной любому специалисту в этой области.

[00570] Кроме того, в изобретении предлагается (i) фармацевтическая комбинация для лечения рака (например, RET-связанного рака (например, RET-связанного рака, имеющего одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET)) у пациента, нуждающегося в этом, которая включает (a) соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство (например, любое из приведенных в качестве примера в изобретении и хорошо известных дополнительных терапевтических средств), и (c) необязательно, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения рака, где количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства взятые вместе являются эффективными при лечении рака; (ii) фармацевтическая композиция, включающая такую комбинацию; (iii) применение такой композиции для приготовления лекарственного препарата для лечения рака; и (iv) выпускаемая промышленностью упаковка или продукт, включающие такую комбинацию, как объединенный препарат для одновременного, отдельного или последовательного применения; и для способа лечения рака у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления, пациентом является человек.

[00571] Используемый в изобретении термин "фармацевтическая комбинация" относится к лекарственной терапии, при которой смешивают или объединяют более чем один активный ингредиент, и термин включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что соединение общей формулы I или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват и, по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство (например, химиотерапевтическое средство), оба вводят пациенту одновременно в форме одной единственной композиции или в одной единственной лекарственной форме. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват и, по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство (например, химиотерапевтическое средство) приготавливают в форме отдельных композиций или в виде отдельных лекарственных форм, вследствие чего их можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, одновременно, параллельно или последовательно в различные моменты времени, при которых такое введение обеспечивает достижение эффективных уровней концентраций двух или более соединений в организме пациента. Это также применимо к коктейльным терапиям, например, введению трех или более активных ингредиентов.

[00572] Соответственно, кроме того, в изобретении предлагается способ лечения рака (например, RET-связанного рака (например, RET-связанного рака, имеющего одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET)), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения рака, которая включает (а) соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) дополнительное терапевтическое средство, и (с) необязательно, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения рака, где количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства, взятые вместе, являются эффективными при лечении рака. В одном варианте осуществления, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно в виде отдельных лекарственных форм. В одном варианте осуществления, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или

сольват и дополнительное терапевтическое средство вводят в виде отдельных лекарственных форм последовательно в любом порядке, совокупно в терапевтически эффективных количествах, например, в суточных дозах или при периодическом дозировании. В одном варианте осуществления, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно в виде комбинированной лекарственной формы.

[00573] Кроме того, в изобретении предлагается способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного RET (например, в результате дисрегуляции гена RET, RET киназы или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, например, одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET) у пациента, нуждающегося в таком лечении, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его фармацевтической композиции. Заболевание или нарушение, опосредованное RET (например, в результате дисрегуляции гена RET, RET киназы или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, например, одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), может включать любое заболевание, нарушение или состояние, которое непосредственно или косвенно связано с экспрессией или активностью RET, в том числе с сверхэкспрессией и/или аномальными уровнями активности. В одном варианте осуществления, заболеванием является рак (например, RET-связанный рак). В одном варианте осуществления, рак представляет собой любое из описанных в изобретении раковых заболеваний или RET-связанных раковых заболеваний.

[00574] Несмотря на то, что генетическая основа онкогенеза может различаться для разных типов рака, тем не менее, клеточные и молекулярные механизмы, необходимые для метастазирования, по-видимому, являются одинаковыми для всех типов солидных опухолей. В процессе метастатического каскада, раковые клетки теряют способность к ответной реакции по ингибированию роста, изменяется их способность к адгезии и продуцируются ферменты,

которые могут разлагать компоненты внеклеточного матрикса. Это приводит к отделению опухолевых клеток от исходной опухоли, их инфильтрации в кровообращение через вновь образованную сосудистую сеть, миграции и экстравазации опухолевых клеток на благоприятных отдаленных участках, где они могут образовывать колонии. Идентифицирован ряд генов, являющихся промоторами или супрессорами метастазирования. Например, сверхэкспрессия глиального нейротрофического фактора (GDNF) и его рецептора RET тирозинкиназы коррелирует с пролиферацией и метастазированием рака. Смотрите, например, Zeng, Q. et al. J. Int. Med. Res. (2008) 36(4): 656-64.

[00575] Соответственно, в изобретении также предлагаются способы ингибирования, предотвращения, содействия предотвращению или уменьшения симптомов метастазирования рака у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его фармацевтической композиции. Такие способы могут применяться при лечении одного или более из описанных в изобретении раковых заболеваний. Смотрите, например, патентные документы US Publication No. 2013/0029925; International Publication No. WO 2014/083567 и US Patent No. 8568998. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой RET-связанный рак. В некоторых вариантах осуществления, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в комбинации с дополнительной терапией или другим терапевтическим средством, в том числе химиотерапевтическим средством, таким как ингибитор киназы.

[00576] Термин "метастазирование" является общепринятым термином и означает образование дополнительной опухоли (например, солидной опухоли) в месте, удаленном от первичной опухоли, у субъекта или пациента, где дополнительная опухоль включает те же самые или аналогичные раковые клетки, что и первичная опухоль.

[00577] Кроме того, предлагаются способы снижения риска развития метастазирования или дополнительного метастазирования у

пациента с RET-связанным раком (например, RET-связанным раком, имеющим одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), которые включают выбор, идентификация или диагностирование пациента на наличие у него RET-связанного рака (например, RET-связанного рака, имеющего одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), и введение терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, который был выбран, идентифицирован или диагностирован как имеющий RET-связанный рак. Кроме того, предлагаются способы снижения риска развития метастазирования или дополнительного метастазирования у пациента с RET-связанным раком (например, RET-связанным раком, имеющим одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET), которые включают введение терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, имеющему RET-связанный рак. Снижение риска развития метастазирования или дополнительного метастазирования у пациента с RET-связанным раком можно сравнивать с риском развития метастазирования или дополнительного метастазирования у пациента перед лечением, или по сравнению с пациентом или группой пациентов, имеющих аналогичный или тот же самый RET-связанный рак, но которых не подвергали лечению или которых подвергали другому лечению.

[00578] Фраза "риск развития метастазирования" означает риск того, что у субъекта или пациента, имеющего первичную опухоль, может развиваться дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в месте, удаленном от первичной опухоли, у субъекта или пациента на протяжении заданного периода времени, где дополнительная опухоль включает такие же или аналогичные раковые клетки, как и в первичной опухоли. В изобретении описаны способы снижения риска развития метастазирования у субъекта или пациента, имеющего рак.

[00579] Фраза "риск развития дополнительных метастаз" означает риск того, что у субъекта или пациента, имеющего первичную опухоль и одну или более дополнительных опухолей в

местах, удаленных от первичной опухоли (где одна или более дополнительных опухолей включают такие же или аналогичные раковые клетки, как в первичной опухоли), может развиваться одна или более дополнительных опухолей, удаленных от первичной опухоли, где дополнительные опухоли включает такие же или аналогичные раковые клетки, как и в первичной опухоли. В изобретении описаны способы снижения риска развития дополнительного метастазирования.

[00580] В некоторых вариантах осуществления, присутствие одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, в опухоли является причиной того, что опухоль является более резистентной к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом (например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). Способы, применяемые в случае, когда мутация, приводящая к резистентности к ингибитору RET, является причиной того, что опухоль является более резистентной к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, описаны ниже. Например, предлагаются способы лечения субъекта, имеющего рак, которые включают идентификацию субъекта, имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и проведение лечения идентифицированного субъекта, которое не включает ингибитор RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии (например, лечения, которое включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). Кроме того, предлагаются способы лечения субъекта, идентифицированного как имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций,

вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E), которые включают проведение лечения субъекта, которое не включает ингибитор RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соль или сольватом, в виде монотерапии (например, лечения, которое включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, которые включают идентификацию субъекта, имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и выбор лечения, которое не включает ингибиторы RET, которые не являются соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии для идентифицированного субъекта (например, лечения, которое включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, которые включает выбор лечения, которое не включает ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии (например, лечения, которое включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) для субъекта, идентифицированного как имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I

или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). Кроме того, предлагаются способы выбора субъекта, имеющего рак, для лечения, которое не включает ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии, которые включают идентификацию субъекта, имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, которое не включает ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольватом, в виде монотерапии (например, лечения, которое включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). Кроме того, предлагаются способы выбора субъекта, имеющего рак, для лечения, которое не включает ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии, которые включают выбор субъекта, идентифицированного как имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E), для лечения, которое не включает ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в виде монотерапии (например, лечения, которое включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). Кроме того, предлагаются способы определения вероятности того, что

субъект, имеющий рак, будет давать положительную ответную реакцию на лечение с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии, которые включают определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у пациента, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и определение того, что субъект, имеющий раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E), имеет пониженную вероятность достижения положительной ответной реакции при лечении с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в виде монотерапии. Кроме того, предлагаются способы определения вероятности того, что субъект, имеющий рак, будет давать положительную ответную реакцию на лечение с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии, которые включают определение того, что субъект, имеющий раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E), имеет пониженную вероятность достижения положительной ответной реакции при лечении с помощью

ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в виде монотерапии. Кроме того, предлагаются способы предсказания эффективности лечения с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии у субъекта, имеющего рак, которые включают определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и определение того, что лечение с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии будет с большой степенью вероятности неэффективным у субъекта, имеющего раковые клетки в образце, взятом у субъекта, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). Кроме того, предлагаются способы предсказания эффективности лечения с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии у субъекта, имеющего рак, которые включают определение того, что лечение с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, в виде монотерапии будет с большой степенью вероятности неэффективным у субъекта, имеющего раковые клетки в образце, взятом у субъекта, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной

резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E).

[00581] Кроме того, предлагаются способы лечения субъекта, имеющего рак, которые включают (a) введение одной или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, субъекту в течение периода времени; (b) после (a), определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, по меньшей мере, одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и (c) введение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым известным противораковым средством, например, другим ингибитором RET, например, таким же ингибитором RET, который ввели на стадии (a)) субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые имеют, по меньшей мере, одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); или (d) введение дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (a), субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически

приемлемой солью или сольватом стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). В некоторых вариантах осуществления, где субъекту вводят дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (a), субъекту может быть также введено другое противораковое средство (например, другой ингибитор RET, например, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват).

[00582] Кроме того, предлагаются способы лечения субъекта, имеющего рак, которые включают: (a) введение одной или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, субъекту в течение периода времени; (b) после (a), определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, по меньшей мере, одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и (c) введение другого ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом (отличающегося от ингибитора RET, введенного на стадии (a)), в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым известным противораковым средством, например, другим ингибитором RET, например, таким же ингибитором RET, как введенный на стадии (a)) субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые, по меньшей мере, имеют одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); или (d) введение дополнительных доз ингибитора RET,

который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом со стадии (a), субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). В некоторых вариантах осуществления, где субъекту вводят дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (a), субъекту могут также вводить еще одно противораковое средство (например, еще один ингибитор RET, например, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват).

[00583] Кроме того, предлагаются способы лечения субъекта, имеющего рак, которые включают (a) определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, имеющего рак и которому ранее вводили одну или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и (c) введение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым известным противораковым средством, например, другим ингибитором RET, например, таким же ингибитором RET, который ранее вводили субъекту) субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые, по меньшей мере, имеют одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки

или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); или (d) введение дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимым субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). В некоторых вариантах осуществления, где субъекту вводят дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, субъекту могут также вводить еще одно противораковое средство (например, ингибитор RET, например, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00584] Кроме того, предлагаются способы лечения субъекта, имеющего рак, которые включают (a) определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, имеющего рак и которому ранее вводили одну или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и (b) введение другого ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или

сольватом (отличающегося от ингибитора RET, ранее вводимого субъекту) в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым известным противораковым средством, например, другим ингибитором RET, например, таким же ингибитором RET, который ранее вводили субъекту) субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые, по меньшей мере, имеют одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); или (d) введение дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). В некоторых вариантах осуществления, где субъекту вводят дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, субъекту могут также вводить еще одно противораковое средство (например, ингибитор RET, например, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват).

[00585] Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, которые включают (a) введение одной или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом субъекту, в течение периода времени; (b) после (a), определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, по меньшей

мере, одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и (c) выбор соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым известным противораковым средством, например, другим ингибитором RET, например, таким же ингибитором RET, как введенный на стадии (a)) для субъекта, если субъект имеет раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); или (d) выбор дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, стадии (a) для субъекта, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). В некоторых вариантах осуществления, когда для субъекта выбирают дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, стадии (a), способ может дополнительно включать выбор доз еще одного противоракового средства (например, еще одного ингибитора RET, например, соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) для субъекта.

[00586] Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, которые включают (a) введение одной или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом субъекту, в течение периода времени; (b) после (a), определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, по меньшей мере, одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и (c) выбор другого ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом (отличающегося от ингибитора RET, вводимого субъекту на стадии (a)) в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым известным противораковым средством, например, другим ингибитором RET, например, таким же ингибитором RET, который вводили субъекту на стадии (a)) для субъекта, если субъект имеет раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); или (d) выбор дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, стадии (a) для субъекта, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L

или V804E). В некоторых вариантах осуществления, когда для субъекта выбирают дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, стадии (a), способ может дополнительно включать выбор доз еще одного противоракового средства (например, еще одного ингибитора RET, например, соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) для субъекта.

[00587] Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, которые включают (a) определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, имеющего рак и которому ранее вводили одну или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); (b) выбор соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым известным противораковым средством, например, другим ингибитором RET, например, таким же ингибитором RET, который ранее вводили субъекту) для субъекта, если субъект имеет раковые клетки, которые, по меньшей мере, имеют одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); или (c) выбор дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, если субъект

имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). В некоторых вариантах осуществления, когда для субъекта выбирают дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, ранее вводимого субъекту, способ может дополнительно включать выбор доз еще одного противоракового средства (например, еще одного ингибитора RET, например, соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) для субъекта.

[00588] Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, которые включают (a) определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, имеющего рак и которому ранее вводили одну или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); (b) выбор другого ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом (отличающегося от ингибитора RET, ранее вводимого субъекту) в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым известным противораковым средством, например, другим ингибитором RET, например, таким же ингибитором RET, который ранее вводили субъекту) для субъекта, если субъект имеет раковые клетки, которые, по меньшей мере, имеют одну мутацию, вызывающую

резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); или (с) выбор дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E). В некоторых вариантах осуществления, когда для субъекта выбирают дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, способ может дополнительно включать выбор доз еще одного противоракового средства (например, еще одного ингибитора RET, например, соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) для субъекта.

[00589] Кроме того, предлагаются способы определения риска развития рака для субъекта, который имеет некоторую резистентность к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, которые включают определение, имеют ли клетки в образце, взятом у субъекта, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E); и идентификацию субъекта, имеющего

клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E), в качестве имеющего повышенную вероятность развития рака, который имеет некоторую резистентность к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. Кроме того, предлагаются способы определения риска развития рака для субъекта, который имеет некоторую резистентность к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, которые включают идентификацию субъекта, имеющего клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E), в качестве имеющего повышенную вероятность развития рака, который имеет некоторую резистентность к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. Кроме того, предлагаются способы определения наличия рака, который имеет некоторую резистентность к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, которые включают определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у пациента, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L

или V804E); и определение того, что субъект, имеющий раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E), имеет рак, который обладает некоторой резистентностью к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. Кроме того, предлагаются способы определения наличия рака, который обладает некоторой резистентностью к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, у субъекта, которые включают определения того, что субъект, имеющий раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E), имеет рак, который обладает некоторой резистентностью к ингибитору RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

[00590] В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способах, мутация, вызывающая резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, может представлять собой любую из мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, приведенных в таблице 3 или 4 (например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E).

[00591] В некоторых вариантах осуществления, наличие одной

или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, в опухоли является причиной того, что опухоль становится более резистентной к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Способы, применяемые, когда мутация, вызывающая резистентность к ингибитору RET, является причиной того, что опухоль становится более резистентной к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, описаны ниже. Например, предлагаются способы лечения субъекта, имеющего рак, включающие идентификацию субъекта, имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата); и проведение лечения субъекта, которое не включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии. Кроме того, предлагаются способы лечения субъекта, идентифицированного как имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), которые включают проведение лечения субъекта, которое не включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в виде монотерапии. Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, которые включают идентификацию субъекта, имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата); и выбор лечения, который не включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в виде монотерапии, для идентифицированного субъекта. Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, которые включают выбор лечения, которое

не включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в виде монотерапии для субъекта, идентифицированного в качестве имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата). Кроме того, предлагаются способы выбора субъекта, имеющего рак, для лечения, которое не включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в виде монотерапии, которые включают идентификацию субъекта, имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, которое не включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в виде монотерапии. Кроме того, предлагаются способы выбора субъекта, имеющего рак, для лечения, которое не включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в виде монотерапии, которые включают выбор субъекта, идентифицированного как имеющего раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), для лечения, которое не включает соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в виде монотерапии. Кроме того, предлагаются способы определения вероятности того, что субъект, имеющий рак, будет иметь положительную ответную реакцию на лечение с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии, которые включают определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки

или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата); и определение того, что субъект, имеющий раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), имеет пониженную вероятность возникновения положительной ответной реакции на лечение с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии. Кроме того, предлагаются способы определения вероятности того, что субъект, имеющий рак, будет иметь положительную ответную реакцию на лечение с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии, которые включают определение того, что субъект, имеющий раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), имеет пониженную вероятность возникновения положительной ответной реакции на лечение с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии. Кроме того, предлагаются способы предсказания эффективности лечения с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии у субъекта, имеющего рак, которые включают определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата); и определение того, что лечение с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии с большой степенью вероятности будет неэффективным у субъекта, имеющего раковые клетки в образце,

взятом у субъекта, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата). Кроме того, предлагаются способы предсказания эффективности лечения с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии у субъекта, имеющего рак, которые включают определение того, что лечение с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии с большой степенью вероятности будет у субъекта, имеющего раковые клетки в образце, взятом у субъекта, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата).

[00592] Кроме того, предлагаются способы лечения субъекта, имеющего рак, которые включают (a) введение одной или более доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в течение периода времени; (b) после (a), определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (a)); и (c) введение другого ингибитора RET (например, соединения, которое не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое отличается от соединения, введенного на стадии (a)) в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым из описанных в изобретении ингибиторов RET, например, соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, таким же соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, введенным на

стадии (a)) субъекту, имеющему раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата со стадии (a)); или (d) введение дополнительных доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата со стадии (a) субъекту, имеющему раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата со стадии (a)). В некоторых вариантах осуществления, где субъекту вводят дополнительные дозы соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (a), субъекту могут также вводить еще одно противораковое средство (например, еще один ингибитор RET, например, ингибитор RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват стадии (a)).

[00593] Кроме того, предлагаются способы лечения субъекта, имеющего рак, которые включают (a) определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, имеющего рак и которому ранее ввели одну или более доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое ранее вводили субъекту); (b) введение другого ингибитора RET (например, соединения, которое не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое отличается от соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой

соли или сольвата, ранее вводимого субъекту) в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым из описанных в изобретении ингибитором RET, например, соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, таким же соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимым субъекту) субъекту, имеющему раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое ранее вводили субъекту); или (с) введение дополнительных доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, ранее введенного субъекту, имеющему раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое ранее вводили субъекту). В некоторых вариантах осуществления, где субъекту вводят дополнительные дозы соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (a), субъекту могут также вводить еще одно противораковое средство (например, еще один ингибитор RET, например, ингибитор RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, которое отличается от соединения стадии (a)).

[00594] Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, которые включают (a) введение одной или более доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата субъекту в течение периода времени; (b) после (a), определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью

соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата на стадии (a)); и (c) выбор другого ингибитора RET (например, соединения, которое не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое отличается от соединения, введенного на стадии (a)) в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым из описанных в изобретении ингибиторами RET, например, соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, таким же соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, которое вводили на стадии (a)) для субъекта, если субъект имеет раковые клетки, которые имеют мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата со стадии (a)); или (d) выбор дополнительных доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (a) для субъекта, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата со стадии (a)). В некоторых вариантах осуществления, где для субъекта выбирают дополнительные дозы соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (a), способ может также включать дополнительный выбор еще одного противоракового средства (например, еще одного ингибитора RET, например, ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое отличается от соединения стадии (a)).

[00595] Кроме того, предлагаются способы выбора лечения для

субъекта, имеющего рак, которые включают (а) определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, имеющего рак и которому ранее вводили одну или более доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое ранее вводили субъекту); (b) выбор другого ингибитора RET (например, соединения, которое не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое отличается от соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, ранее вводимого субъекту) в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством (например, любым из описанных в изобретении ингибиторами RET, например, соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, например, таким же соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимым субъекту) для субъекта, если субъект имеет раковые клетки, которые имеют мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое ранее вводили субъекту); или (с) выбор дополнительных доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, ранее вводимого субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое ранее вводили субъекту). В некоторых вариантах осуществления, где для субъекта выбирают дополнительные дозы соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (а),

способ может также включать дополнительный выбор еще одного противоракового средства (например, еще одного ингибитора RET, например, ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое отличается от соединения стадии (a)).

[00596] Кроме того, предлагаются способы определения для субъекта степени риска развития рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, которые включают определение, имеют ли клетки в образце, взятом у субъекта, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата); и идентификацию субъекта, если субъект имеет клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), как имеющего повышенную вероятность развития рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату. Кроме того, предлагаются способы определения для субъекта степени риска развития рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, которые включают идентификацию субъекта, имеющего клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), как имеющего повышенную вероятность развития рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату. Кроме того,

предлагаются способы определения наличия рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, которые включают определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата); и определение того, что субъект, имеющий раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), имеет рак, который обладает некоторой резистентностью к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату. Кроме того, предлагаются способы определения наличия рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, у субъекта, которые включают определение того, что субъект, имеющий раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), имеет рак, который обладает некоторой резистентностью к соединению общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

[00597] В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в изобретении способов, мутация, вызывающая резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, может представлять собой любую мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, из мутаций, которые приведены в таблице 3 или 4.

[00598] Уровни резистентности раковых клеток или опухоли к

ингибитору RET (например, любому из описанных в изобретении или известных ингибиторов RET) могут быть определены хорошо известными методами. Например, уровень резистентности раковых клеток к ингибитору RET может быть оценен путем определения величины IC_{50} воздействия ингибитора RET (например, любого из описанных в изобретении или известных ингибиторов RET) на жизнеспособность раковых клеток. В других примерах, уровень резистентности раковых клеток к ингибитору RET может быть оценен путем определения скорости роста раковых клеток в присутствии ингибитора RET (например, любого из описанных в изобретении ингибиторов RET). В других примерах, уровень резистентности опухоли к ингибитору RET может быть оценен путем определения массы или размера одной или более опухолей у субъекта на протяжении времени лечения с помощью ингибитора RET). В других примерах, уровень резистентности раковых клеток или опухоли к ингибитору RET может быть косвенно оценен путем определения активности RET киназы, в том числе одной или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET (то есть, одной и той же RET киназы, экспрессированной в раковых клетках или опухоли у субъекта). Уровень резистентности раковых клеток или опухоли, имеющих одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, относят к уровню резистентности раковых клеток или опухоли, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (например, раковых клеток или опухоли, которые не имеют таких же мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, раковых клеток или опухоли, которые не имеют никаких мутаций, или раковых клеток или опухоли, которые экспрессируют немутантный белок RET). Например, определенный уровень резистентности раковых клеток или опухоли, имеющих одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, может быть приблизительно больше, чем 1%, приблизительно больше, чем 2%, приблизительно больше, чем 3%, приблизительно больше, чем 4%, приблизительно больше, чем 5%, приблизительно больше, чем 6%, приблизительно больше, чем 7%, приблизительно больше, чем 8%, приблизительно больше, чем 9%, приблизительно больше, чем 10%, приблизительно больше, чем 11%, приблизительно больше, чем

12%, приблизительно больше, чем 13%, приблизительно больше, чем 14%, приблизительно больше, чем 15%, приблизительно больше, чем 20%, приблизительно больше, чем 25%, приблизительно больше, чем 30%, приблизительно больше, чем 35%, приблизительно больше, чем 40%, приблизительно больше, чем 45%, приблизительно больше, чем 50%, приблизительно больше, чем 60%, приблизительно больше, чем 70%, приблизительно больше, чем 80%, приблизительно больше, чем 90%, приблизительно больше, чем 100%, приблизительно больше, чем 110%, приблизительно больше, чем 120%, приблизительно больше, чем 130%, приблизительно больше, чем 140%, приблизительно больше, чем 150%, приблизительно больше, чем 160%, приблизительно больше, чем 170%, приблизительно больше, чем 180%, приблизительно больше, чем 190%, приблизительно больше, чем 200%, приблизительно больше, чем 210%, приблизительно больше, чем 220%, приблизительно больше, чем 230%, приблизительно больше, чем 240%, приблизительно больше, чем 250%, приблизительно больше, чем 260%, приблизительно больше, чем 270%, приблизительно больше, чем 280%, приблизительно больше, чем 290%, или приблизительно больше, чем 300% от уровня резистентности раковых клеток или опухоли, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (например, раковых клеток или опухоли, которые не имеют таких же мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, раковых клеток или опухоли, которые не имеют никаких мутаций, или раковых клеток или опухоли, которые экспрессируют немутантный белок RET).

[00599] Считается, что RET играет важную роль в развитии и выживаемости афферентных ноцицепторов в коже и кишках. Мыши, нокаутные по RET киназе, не имеют кишечных нейронов и имеют другие нарушения нервной системы, что указывает на то, что в процессе развития необходимо продуцирование функционального белка RET киназы (Taraviras S. et al., Development, 1999, 126: 2785-2797). Более того, исследования групп пациентов с болезнью Хиршпрунга, характеризующейся обструкцией толстой кишки из-за отсутствия нормальной иннервации толстой кишки, показали, что эти пациенты имеют более высокую долю, как наследственных, так и спорадических мутаций потери функции RET (Butler Tjaden N., et

al., Re, 2013, 162: 1-15). Синдром раздраженного кишечника (IBS) является распространенным заболеванием, поражающим 10-20% людей в развитых странах, и это заболевание характеризуется аномальным ритмом опорожнения кишечника, вздутием живота и висцеральной гиперчувствительностью (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367: 1626-1635). Несмотря на то, что этиология IBS неизвестна, тем не менее, считается, что это заболевание является следствием либо нарушения между мозгом и желудочно-кишечным трактом, нарушения кишечной флоры, либо сильного воспаления. Полученные желудочно-кишечные изменения влияют на нормальный кишечный транзит, что приводит или к диарее или к запорам. Кроме того, у многих пациентов с IBS, сенсibilизация периферической нервной системы вызывает висцеральную гиперчувствительность или аллодинию (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16: 1444-1454). Смотрите, например, патентный документ U.S. Publication No. 2015/0099762.

[00600] Соответственно, в изобретении предлагаются способы лечения пациента, у которого диагностирован синдром раздраженного кишечника (IBS) (или который идентифицирован, как имеющий синдром раздраженного кишечника (IBS)), включающий тип стула с преобладанием диареи, с преобладанием запора или с чередованием диареи и запора, функциональный метеоризм, функциональный запор, функциональную диарею, неуточненное функциональное расстройство кишечника, синдром функциональных болей в животе, хронический идиопатический запор, функциональные нарушения пищевода, функциональные гастродуоденальные расстройства, функциональную аноректальную боль и воспалительное заболевание кишечника, которые включают введение пациенту терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00601] Кроме того, в изобретении предлагаются способы лечения пациента, идентифицированного или диагностированного как имеющего RET-связанный синдром раздраженного кишечника (IBS) (например, пациента, который был идентифицирован или диагностирован как имеющий RET-связанный синдром раздраженного кишечника (IBS) с использованием одобренного к применению

органом государственного регулирования, например, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набора для идентификации дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, у пациента или в биоптате, взятом у пациента), которые включают введение пациенту терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00602] Кроме того, в изобретении предлагаются способы лечения боли, связанной с IBS, которые включают введение пациенту терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват вводят в комбинации с еще одним терапевтическим средством, применяемым для лечения одного или более симптомов IBS.

[00603] Кроме того, предлагаются способы лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает (a) определение, является ли синдром раздраженного кишечника (IBS) у пациента RET-связанным IBS (например, используя одобренный к применению органом государственного регулирования, например, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), набор для идентификации дисрегуляции гена RET, RET киназы, или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них, у пациента, или в биоптате, взятом у пациента, или путем проведения любого из описанных в изобретении неограничивающих примеров анализа); и (b) если обнаруживается, что IBS является RET-связанным IBS, то введение пациенту терапевтически активного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00604] В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами или терапиями, эффективными при лечении синдрома раздраженного кишечника,

которые имеют такой же или другой механизм действия. По меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство может быть введено с соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом как часть одной и той же лекарственной формы или в отдельных лекарственных формах, одним и тем же или различными способами введения, и по одной и той же или по различным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной любому специалисту в этой области.

[00605] Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств для лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) включают пробиотики, добавки пищевых волокон (например, подорожника, метилцеллюлозы), противодиарейные препараты (например, лоперамид), вещества, связывающие желчную кислоту (например, холестирамин, колестипол, колесевелам), антихолинергические и противоспазматические препараты (например, гиосциамин, дицикломин), антидепрессанты (например, трициклический антидепрессант, такой как имипрамин или нортриптилин, или селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI), такой как флуоксетин или пароксетин), антибиотики (например, рифаксимин), алосетрон и лубипростон.

[00606] Соответственно, также предлагаются способы лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS), включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения IBS, которая включает (a) соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) дополнительное терапевтическое средство, и (c) необязательно, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения IBS, где количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства, взятые вместе, являются эффективными при лечении IBS. В одном варианте осуществления, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно в виде отдельных доз. В одном варианте

осуществления, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное терапевтическое средство вводят в виде отдельных доз последовательно в любом порядке, в совместно терапевтически эффективных количествах, например, в суточных или периодических дозах. В одном варианте осуществления, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно в форме объединенной дозы.

[00607] Кроме того, в изобретении предлагается (i) фармацевтическая комбинация для лечения синдрома раздраженного кишечника у пациента, нуждающегося в этом, которая включает (a) соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство (например, любое из описанных в изобретении примеров дополнительных терапевтических средств для лечения синдрома раздраженного кишечника или известных средств), и (c) необязательно, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения синдрома раздраженного кишечника, где количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства, взятые вместе, являются эффективными при лечении синдрома раздраженного кишечника; (ii) фармацевтическая композиция, включающая такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для приготовления лекарственного препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника; и (iv) выпускаемая промышленностью упаковка или продукт, содержащие такую комбинацию в форме объединенного препарата, для одновременного, отдельного или последовательного применения; и для способа лечения синдрома раздраженного кишечника у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления, пациентом является человек.

[00608] Используемый в изобретении термин "фармацевтическая комбинация" относится к лекарственному препарату, получаемому в результате смешения или объединения более чем одного активного

ингредиента, и который включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и, по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство (например, средство, эффективное при лечении синдрома раздраженного кишечника) оба вводят пациенту одновременно в виде одной единственной композиции или лекарственной формы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и, по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство (например, средство, эффективное при лечении синдрома раздраженного кишечника) готовят в виде отдельных композиций или лекарственных форм, вследствие чего их можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, одновременно, параллельно или последовательно в различные моменты времени, при которых такое введение обеспечивает достижение эффективных уровней концентраций двух или более соединений в организме пациента. В одном варианте осуществления, соединение формулы I и дополнительное терапевтическое средство готовят в виде отдельных лекарственных форм с однократной дозировкой, где отдельные лекарственные формы могут применяться или для последовательного, или для одновременного введения. Это также применимо к коктейльным терапиям, например, введению трех или более активных ингредиентов.

[00609] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое в изобретении соединение может применяться в качестве средства для паллиативного лечения пациента, которого подвергают лечению от рака. Например, соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват могут применяться для ослабления одного или более симптомов, связанных с лечением с помощью одного или более противораковых средств, таких как осложнения в виде диареи или запоров и/или боль в животе. Смотрите, например, патентный документ U.S. Publication No. 2015/0099762 и руководство Hoffman, J.M. et al. *Gastroenterology* (2012) 142:844-854. Соответственно, предлагаемые в изобретении

соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или его композиция могут быть введены пациенту для устранения одного или более осложнений, связанных с лечением рака (например, желудочно-кишечных осложнений, таких как диарея, запор или боль в животе).

[00610] В некоторых вариантах осуществления, терапевтически активное количество соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата может быть введено пациенту, которого подвергают лечению от рака (например, пациенту, испытывающему нежелательное побочное воздействие, связанное с лечением от рака, такое как нежелательное побочное воздействие, связанное с иммунным ответом, или желудочно-кишечное осложнение, включающее диарею, запор или боль в животе). Например, предлагаемое в изобретении соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут применяться при лечении колита или IBS, связанных с ведением ингибитора иммунных контрольных точек; смотрите, например, Postow, M.A. et al. *Journal of Clinical Oncology* (2015) 33: 1974-1982. В некоторых таких вариантах осуществления, предлагаемое в изобретении соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены в виде лекарственной формы, которая характеризуется низкой биодоступностью в желудочно-кишечном тракте и/или таргетирована на доставку в желудочно-кишечный тракт. Смотрите, например, патентный документ US Patent No. 6531152.

[00611] Кроме того, предлагается способ ингибирования активности RET киназы в клетке, включающий контактирование клетки с соединением общей формулы I. В одном варианте осуществления, контактирование происходит *in vitro*. В одном варианте осуществления, контактирование происходит *in vivo*. В одном варианте осуществления, контактирование происходит *in vivo*, где способ включает введение эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата субъекту, имеющему клетки с активностью RET киназы. В некоторых вариантах осуществления, клетки представляют собой раковые клетки. В одном варианте осуществления, раковые клетки представляют собой любой описанный в изобретении рак. В

некоторых вариантах осуществления, раковые клетки представляют собой клетки RET-связанный рака. В некоторых вариантах осуществления, клетки представляют собой клетки желудочно-кишечного рака.

[00612] Кроме того, предлагается способ ингибирования активности RET киназы в клетках млекопитающего, включающий контактирование клеток с соединением общей формулы I. В одном варианте осуществления, контактирование происходит *in vitro*. В одном варианте осуществления, контактирование происходит *in vivo*. В одном варианте осуществления, контактирование происходит *in vivo*, где способ включает введение эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, имеющему клетки с активностью RET киназы. В некоторых вариантах осуществления, клетки млекопитающего представляют собой раковые клетки млекопитающего. В одном варианте осуществления, раковые клетки млекопитающего представляют собой любой описанный в изобретении рак. В некоторых вариантах осуществления, раковые клетки млекопитающего представляют собой клетки RET-связанного рака. В некоторых вариантах осуществления, клетки млекопитающего представляют собой клетки желудочно-кишечного рака.

[00613] Используемый в изобретении, термин "контактирование" относится к приведению в контакт друг с другом указанных составляющих объектов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, "контактирование" RET киназы с предлагаемым в изобретении соединением включает введение предлагаемого в изобретении соединения индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему RET киназу, а также, например, введение предлагаемого в изобретении соединения в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий RET киназу.

[00614] Кроме того, в изобретении предлагается способ ингибирования клеточной пролиферации, *in vitro* или *in vivo*, где способ включает контактирование клеток с эффективным количеством определенного в изобретении соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции

[00615] Фраза "эффективное количество" обозначает количество соединения, которое, при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для (i) лечения RET киназа-связанного заболевания или нарушения, (ii) облегчения, улучшения или исключения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (iii) отсрочки начала проявления одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в изобретении. Количество соединения общей формулы I, которое будет соответствовать такому количеству, будет изменяться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, особенности (например, масса) пациента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, оно может быть определено в установленном порядке любым специалистом в этой области.

[00616] При использовании в качестве лекарственных средств, соединения общей формулы I могут быть введены в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть приготовлены хорошо известным в фармацевтике методом и могут быть введены различными способами, в зависимости от того, является ли желательным местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальным, эпидермальным, офтальмологическим и в мембраны слизистой оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Пероральное введение может включать лекарственную форму, приготовленную для введения один раз в сутки или два раза в сутки (BID). Парентеральное введение включает внутривенное, интраартериальное, подкожное, интраперитонеальное, внутримышечное, или инъекцию или инфузию; или интракраниальное, например, интратекальное или интравентрикулярное, введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме разовой болюсной дозы, или может осуществляться, например, с помощью насоса для непрерывной

перфузии. Фармацевтические композиции и лекарственные формы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Может быть необходимым или желательным использование традиционных фармацевтических носителей, водных, порошковых или масляных основ, загустителей и других подобных веществ.

[00617] Кроме того, в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). В некоторых вариантах осуществления, композиция может применяться для местного введения. При приготовлении предлагаемых в изобретении композиций, активный ингредиент обычно смешивают с вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают внутри такого носителя в форму, например, в капсулу, пакетик, бумажную упаковку или другой контейнер. Когда вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выполняет функцию наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Поэтому, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, леденцов, пакетиков, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов и стерильных расфасованных в пакетики порошков. В одном варианте осуществления, композицию приготавливают для перорального введения. В одном варианте осуществления, композицию приготавливают в форме таблетки или капсулы.

[00618] Композиции, содержащие соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, может быть приготовлена в виде лекарственной формы с однократной дозировкой, где каждая доза содержит от приблизительно 5 до

приблизительно 1000 мг (1 г), более часто, от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг, активного ингредиента. Термин "лекарственная форма с однократной дозировкой" относится к физически дискретным порциям, применяемым в качестве разовых доз для людей и других пациентов, где каждая порция содержит заданное количество активного материала (то есть, предлагаемого в изобретении соединения общей формулы I), рассчитанное для продуцирования требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

[00619] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемые в изобретении композиции содержат от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг активного ингредиента. Для обычного специалиста в этой области является очевидным, что этот диапазон включает в себя соединения или композиции, содержащие от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 15 мг, от приблизительно 15 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 25 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 35 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 45 мг, или от приблизительно 45 мг до приблизительно 50 мг активного ингредиента.

[00620] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемые в изобретении композиции содержат от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. Для обычного специалиста в этой области является очевидным, что этот диапазон включает в себя соединения или композиции, содержащие от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 400 мг, или от приблизительно 400 мг до приблизительно 450 мг, или от приблизительно 450 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента.

[00621] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемые в изобретении композиции содержат от приблизительно 500 мг до

приблизительно 1000 мг активного ингредиента. Для обычного специалиста в этой области является очевидным, что этот диапазон включает в себя соединения или композиции, содержащие от приблизительно 500 мг до приблизительно 550 мг, от приблизительно 550 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 600 мг до приблизительно 650 мг, от приблизительно 650 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 700 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 750 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 800 мг до приблизительно 850 мг, от приблизительно 850 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 900 мг до приблизительно 950 мг, или от приблизительно 950 мг до приблизительно 1000 мг активного ингредиента.

[00622] Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз, и его обычно вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако, следует иметь в виду, что вводимое на практике количество соединения, как правило, должно определяться лечащим врачом, с учетом имеющихся отношение к этому лечению обстоятельств, включающих состояние, подвергаемое лечению, выбранный способ введения, конкретное вводимое соединение, возраст, масса тела и ответная реакция индивидуального пациента, тяжесть симптомов у пациента и другие подобные обстоятельства.

[00623] В изобретении предлагаются фармацевтические наборы, применяемые, например, при лечении RET-связанных заболеваний или нарушений, таких как рак или синдром раздраженного кишечника (IBS), которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, включающую терапевтически эффективное количество предлагаемого в изобретении соединения. Для специалистов в этой области является совершенно очевидным, что такие наборы могут дополнительно включать, при необходимости, один или более из различных традиционных компонентов фармацевтического набора, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры, и так далее. В состав

набора могут также входить инструкции, или в виде вкладышей, или в виде этикеток, указывающие количества компонентов, которые следует вводить, рекомендации по введению и/или рекомендации по смешению компонентов.

[00624] Для любого специалиста в этой области является очевидным, что как *in vivo*, так и *in vitro* испытания с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных моделей и/или моделей на животных позволяют предсказывать способность испытуемого соединения оказывать лечебное или профилактическое воздействие на данное нарушение.

[00625] Кроме того, для любого специалиста в этой области является очевидным, что, используя хорошо известные в клинической медицине методы, могут быть проведены клинические испытания на здоровых пациентах и/или пациентах, страдающих от данного нарушения, в том числе испытания, проводимые на людях впервые, испытания с целью определения оптимальной дозы и испытания эффективности.

Примеры

[00626] Приводимые далее примеры иллюстрируют изобретение.

Примеры испытания биологической активности

Пример А

Исследование RET фермента

[00627] Проводили скрининг соединений общей формулы I на их способность ингибировать немутантную и V804M-мутантную RET-киназу с использованием методики анализа CisBio's HTRF® KinEASE™-TK. Вкратце, N-концевой GST-меченный рекомбинантный цитоплазматический домен RET человека (aa 658-end) фирмы Eurofins (0,25 нМ RET, № по каталогу 14-570M) или N-концевой GST-меченный рекомбинантный цитоплазматический домен V804M-мутантной RET (aa 658-end) человека фирмы Millipore (фермент 0,25 нМ, № по каталогу 14-760) инкубировали с 250 нМ ТК-субстрата биотина (фирмы CisBio, раздел каталога № 62TK0PEC 62TK0PEC) и 1 мМ АТФ вместе с испытуемым соединением в буфере, состоящем из 25 мМ HEPES pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Triton X-100 и 2% DMSO, в объеме 8 мкл. Обычно соединения готовили путем

трехкратного последовательного разведения в DMSO и добавляли для анализа с получением соответствующей конечной концентрации. После инкубации в течение 30 минут при 22°C, реакцию прерывали в результате добавления 8 мкл стоп-раствора, содержащего 31,25 нМ Sa-XL665 и 1X TK-ab-Cryptate в буфере для HTRF детектирования (все фирмы CisBio, раздел каталога № 62TK0PEC). После инкубации в течение 1 часа при 22°C, определяли степень завершенности реакции с использованием многорежимного планшет-ридера PerkinElmer EnVision при двухволновом HTRF детектировании, и рассчитывали процент контроля (POC) с использованием логометрического коэффициента эмиссии. Определяли 100 POC без использования испытуемых соединений, и определяли 0 POC с использованием предварительно прерванных контрольных реакций. Значения POC аппроксимировали четырехпараметрической логистической кривой, и определяли величину IC₅₀ как концентрацию ингибитора, при которой POC равно 50 для аппроксимированной кривой. Величины IC₅₀ для соединений, подвергнутых испытанию с помощью этого анализа, приведены в таблице 5.

Пример В

RET клеточное исследование

[00628] Определяли клеточную активность соединения, ингибирующего RET киназу, в клетках HEK-293, экспрессирующих слитый белок Kif5b-RET. Вкратце, клетки HEK-293, экспрессирующие слитый белок Kif5b-RET, высевали с плотностью 50K клеток/лунка в 96-луночных покрытых поли-D-лизином планшетах за день до анализа. Клетки и инкубировали в течение 1 часа с испытуемым соединением в DMEM (в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко) при конечной концентрации DMSO 0,5%. Обычно соединения готовили путем трехкратного последовательного разведения в DMSO и добавляли для анализа с получением соответствующей конечной концентрации. Через 1 час, среду удаляли, клетки фиксировали с помощью 3,8% формальдегида в течение 20 минут, промывали PBS и пермеабилizировали в течение 10 минут с помощью 100% метанола. Затем планшеты промывали с помощью PBS-0,05% Tween20 и блокировали LI-COR блокирующим

раствором (фирмы LI-COR # по каталогу 927-40000) в течение 1 часа. Планшеты промывали с помощью PBS-0,05% Tween20, затем инкубировали с антителом анти-фосфо-RET(Tyr1062) (фирмы Santa Cruz # по каталогу sc-20252-R) и антителом анти-GAPDH (фирмы Millipore # по каталогу MAB374) в течение 2 часов. Планшеты промывали с помощью PBS-0,05% Tween20 и инкубировали с вторичными антителами противокроличьим 680 (фирмы Molecular Probes # по каталогу A21109) и противомышиным 800 (фирмы LI-COR # по каталогу 926-32210) в течение 1 часа. Все антитела разбавляли в LI-COR Block, содержащем 0,05% Tween. Планшеты промывали с помощью PBS-0,05% Tween20, в каждую лунку добавляли 100 мкл PBS, и планшеты считывали на флуоресцентном планшет-ридере LI-COR Aeries. Сигнал фосфо-RET нормализовали до уровня сигнала GAPDH. Определяли 100 ROC (процент контроля) без использования испытуемых соединений, и определяли 0 ROC с использованием 1 мкМ контрольного ингибитора. Значения ROC аппроксимировали четырехпараметрической логистической кривой. Величина IC_{50} представляет собой точку, в которой кривая пересекает 50 ROC. Величины IC_{50} для соединений, подвергнутых испытанию с помощью этого анализа, приведены в таблице 5.

Пример С

KDR клеточное исследование

[00629] Определяли клеточную активность соединения, ингибирующего KDR киназу, в клетках HEK-293, экспрессирующих индуцибельный белок KDR человека. Вкратце, клетки HEK-293, экспрессирующие белок KDR, высевали с плотностью 40K клеток/лунка в 96-луночных покрытых коллагеном (соединения примеров № 2, 88, 290, 291, 295, 297, 298, 299, 332, 333 и 339) или поли-D-лизином (все другие испытуемые соединения) планшетах за день до анализа. Клетки инкубировали в течение от 4 до 6 часов с целью дать им возможность приклеиться к планшету и затем индуцировали экспрессию белка путем добавления 1 мкг/мл доксициклина в течение ночи. Клетки инкубировали в течение 1 часа с испытуемым соединением в DMEM при конечной концентрации DMSO 0,25%. Обычно соединения готовили путем трехкратного последовательного разведения в DMSO и добавляли для анализа с

получением соответствующей конечной концентрации. Через 1 час, лунки активизировали с помощью VEGF (конечная концентрация 75 нг/мл; соединения примеров № 2, 88, 290, 291, 295, 297, 298, 299, 332, 333, 339) или с помощью VEGF (конечная концентрация 56 нг/мл; все другие испытуемые соединения) в течение 5 минут при 37°C. Среду отсасывали и добавляли 35 мкл 1X лизисного буфера. Планшеты встряхивали 1-2 минуты для завершения лизиса клеток. Лизат хранили при -80°C до его использования в анализе. Фосфо-KDR измеряли с использованием набора фосфо-KDR (каталог #K151BOC), поставляемого фирмой Meso Scale Diagnostics (Rockville, Maryland) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Все величины выражены как процент от процента контроля (POC). Значения POC аппроксимировали четырехпараметрической логистической кривой. Величина IC₅₀ представляет собой точку, в которой кривая пересекает 50 POC. Величины IC₅₀ для соединений, подвергнутых испытанию с помощью этого анализа, приведены в таблице 5.

Таблица 5. Величины IC₅₀ для соединений, испытанных в исследовании примеров А, В и/или С.

Пример №	Фермент RET IC ₅₀ (нМ)	RET FRET_ATP_V804M IC ₅₀ (нМ)	KIF5B-RET pTYR1062 клетки IC ₅₀ (нМ)	pKDR клетки HEK 10% FBS IC ₅₀ (нМ)
1	35,8	302,2	47,5	N/A
2	19,6	N/A	110,8	1081,9
3	11,9	N/A	119,0	N/A
4	3,1	N/A	15,9	327,6
5	4,6	32,0	4,3	242,9
6	4,9	38,3	4,2	114,9
7	3,9	20,8	2,9	115,1
8	3,6	N/A	4,3	98,9
9	5,3	23,3	4,2	32,7
10	4,5	N/A	2,5	47,4
11	28,9	N/A	123,5	N/A

12	15,4	N/A	47,6	1190,0
13	154,5	N/A	3768,9	N/A
14	4,4	N/A	3,7	1781,0
15	12,5	N/A	21,2	642,9
16	5,7	20,9	2,1	435,0
17	19,9	N/A	29,2	83,4
18	30,6	N/A	19,8	229,4
19	12,6	N/A	54,1	546,5
20	9,8	76,8	36,8	1647,2
21	9,4	N/A	21,3	539,8
22	14,8	162,7	22,5	630,1
23	3,8	26,6	4,8	45,4
24	34,0	N/A	18,9	960,5
25	5,0	14,9	1,6	269,9
26	13,0	N/A	9,6	476,1
27	14,2	N/A	20,0	651,4
28	89,0	N/A	240,8	N/A
29	16,4	N/A	16,4	607,5
30	22,1	N/A	123,8	920,7
31	36,7	N/A	76,1	2550,8
32	23,9	N/A	108,0	749,0
33	42,9	N/A	309,5	N/A
34	34,8	N/A	61,2	3038,9
35	18,9	N/A	54,6	437,1
36	24,0	N/A	25,5	211,8
37	6,8	54,9	6,6	91,2
38	15,5	N/A	16,6	396,2
39	6,3	N/A	2,7	83,9
40	13,7	N/A	11,2	221,5
41	22,9	N/A	29,3	871,0
42	15,8	N/A	23,4	502,2
43	22,4	N/A	31,6	653,1

44	18,3	N/A	378,9	N/A
45	27,0	N/A	603,9	N/A
46	9,8	N/A	2244,2	N/A
47	12,6	N/A	2076,0	N/A
48	9,7	76,2	21,9	611,9
49	7,0	N/A	5,8	236,7
50	7,9	47,1	22,1	1192,6
51	4,1	N/A	3,5	267,2
52	17,7	N/A	340,4	N/A
53	4,4	74,6	9,9	305,2
54	12,4	N/A	66,6	1484,9
55	10,4	N/A	54,9	922,5
56	16,0	N/A	35,5	895,8
57	12,7	N/A	48,6	1036,2
58	8,3	N/A	16,6	438,9
59	16,3	N/A	26,6	554,3
60	14,8	N/A	16,9	376,4
61	5,5	N/A	5,5	148,5
62	17,3	N/A	27,7	1298,8
63	11,5	N/A	8,2	527,2
64	31,9	N/A	138,9	N/A
65	8,2	N/A	39,3	901,7
66	14,1	N/A	25,4	911,1
67	19,4	N/A	60,7	521,5
68	10,2	N/A	32,2	788,5
69	4,4	N/A	2,7	117,4
70	8,4	N/A	18,5	510,1
71	6,4	N/A	19,6	503,3
72	6,1	57,2	12,5	99,9
73	9,8	N/A	32,7	296,5
74	28,8	N/A	45,9	1346,1
75	6,3	40,1	7,0	392,1

76	8, 0	N/A	13, 3	1009, 9
77	8, 0	N/A	19, 2	605, 2
78	4, 4	N/A	5, 3	80, 6
79	14, 5	N/A	31, 3	1263, 1
80	33, 6	N/A	542, 2	N/A
81	12, 6	N/A	66, 1	761, 9
82	4, 8	13, 2	3, 1	91, 2
83	7, 6	20, 5	3, 7	135, 2
84	13, 0	75, 0	8, 3	1264, 1
85	7, 6	52, 6	6, 5	770, 7
86	10, 6	N/A	5, 6	427, 8
87	5, 3	N/A	3, 5	5, 8
88	9, 8	N/A	43, 3	194, 8
89	10, 6	59, 7	6, 4	189, 1
90	5, 2	39, 9	4, 3	24, 1
91	5, 6	N/A	7, 5	60, 1
92	41, 2	N/A	535, 8	N/A
93	10, 1	N/A	11, 2	1699, 2
94	8, 5	N/A	8, 5	1703, 6
95	15, 4	N/A	26, 2	1307, 1
96	6, 3	N/A	51, 9	1555, 3
97	12, 1	78, 8	12, 5	751, 5
98	3, 6	N/A	13, 0	1596, 5
99	13, 9	N/A	406, 3	N/A
100	15, 3	N/A	455, 5	N/A
101	11, 7	N/A	13, 6	868, 4
102	11, 7	N/A	8, 3	551, 3
103	23, 5	N/A	23, 5	847, 6
104	23, 1	N/A	33, 2	637, 4
105	13, 9	N/A	63, 0	1142, 5
106	12, 0	N/A	63, 4	1370, 3
107	22, 9	N/A	42, 8	893, 0

108	11,1	N/A	15,6	531,0
109	8,8	36,3	2,1	359,6
110	12,0	100,5	11,7	1310,3
111	33,1	N/A	58,1	1957,3
112	10,3	N/A	22,7	868,9
113	11,5	105,6	11,4	653,8
114	25,9	N/A	36,0	2245,3
115	32,1	N/A	59,3	3180,2
116	11,7	N/A	12,7	2274,6
117	6,5	N/A	10,9	353,9
118	8,0	N/A	10,7	606,0
119	29,1	N/A	74,7	2268,8
120	17,9	N/A	54,8	2242,9
121	12,6	N/A	56,6	1340,9
122	11,3	N/A	266,7	N/A
123	19,1	N/A	67,9	1610,8
124	18,9	N/A	36,5	1859,6
125	5,6	60,5	6,1	615,8
126	11,7	N/A	10,8	347,2
127	2,7	13,4	2,7	13,5
128	11,6	127,7	11,1	554,5
129	2,9	17,3	5,0	93,5
130	20,8	152,6	33,0	2254,3
131	8,1	N/A	24,7	447,0
132	11,2	65,6	16,1	1151,0
133	4,3	10,9	1,7	147,1
134	5,5	34,2	11,5	319,9
135	12,8	93,6	35,4	1033,2
136	9,1	50,2	11,9	1580,0
137	8,3	32,1	5,2	71,3
138	5,4	N/A	5,2	16,1
139	4,5	11,3	5,4	288,9

140	25,5	N/A	59,1	711,9
141	7,4	N/A	13,2	203,1
142	50,2	N/A	332,7	N/A
143	34,1	361,4	69,8	1795,5
144	25,2	N/A	58,9	1683,1
145	13,8	N/A	29,6	682,0
146	12,3	N/A	29,0	736,5
147	19,2	N/A	25,7	1288,2
148	19,8	N/A	46,7	1062,5
149	16,5	N/A	21,9	563,5
150	28,3	N/A	49,3	728,4
151	44,0	N/A	70,4	1432,3
152	13,6	N/A	18,5	207,3
153	9,9	N/A	12,2	164,1
154	10,1	N/A	8,7	155,5
155	19,9	N/A	23,7	979,0
156	37,4	N/A	74,5	1757,6
157	29,3	N/A	56,6	893,7
158	18,0	N/A	30,2	1366,2
159	23,9	N/A	89,0	1301,4
160	13,6	N/A	11,0	191,5
161	6,6	N/A	3,7	48,5
162	6,1	35,7	5,4	42,0
163	23,1	N/A	42,8	991,4
164	6,9	N/A	8,8	73,6
165	24,8	N/A	28,9	2019,4
166	42,8	N/A	43,1	1988,9
167	34,2	N/A	48,5	779,5
168	12,1	N/A	43,3	1091,5
169	10,8	N/A	31,1	1437,8
170	54,0	N/A	200,9	N/A
171	52,6	N/A	734,6	N/A

172	68,2	N/A	264,7	N/A
173	17,2	N/A	32,8	1265,6
174	14,9	N/A	70,9	1218,5
175	21,6	N/A	221,6	N/A
176	7,6	N/A	15,3	928,4
177	47,0	N/A	69,9	1181,4
178	9,0	N/A	10,8	426,2
179	18,0	N/A	30,8	546,6
180	13,6	N/A	135,2	N/A
181	10,5	N/A	108,7	1195,3
182	11,6	N/A	27,0	563,5
183	11,9	N/A	15,8	443,7
184	4,0	N/A	2,8	75,2
185	11,5	77,8	14,3	627,7
186	14,3	N/A	22,5	451,2
187	15,9	N/A	20,4	871,4
188	16,8	N/A	9,7	613,7
189	7,7	N/A	9,5	254,6
190	14,0	N/A	20,4	277,3
191	8,3	N/A	6,3	21,8
192	12,2	N/A	30,1	932,1
193	10,1	N/A	198,7	N/A
194	6,7	N/A	11,0	242,0
195	9,4	N/A	28,1	246,5
196	10,9	102,7	45,5	629,7
197	14,0	N/A	39,6	1295,9
198	14,3	N/A	25,3	659,1
199	5,1	34,8	21,7	565,4
200	8,5	50,7	9,2	463,2
201	10,7	N/A	7,1	1152,3
202	41,7	N/A	110,4	992,3
203	5,8	16,7	5,2	559,7

204	27,3	N/A	12,2	429,4
205	14,4	N/A	309,2	N/A
206	14,1	N/A	23,3	1195,0
207	16,2	N/A	39,1	1958,3
208	98,2	N/A	221,6	4675,2
209	5,8	N/A	164,9	N/A
210	116,1	N/A	274,8	N/A
211	107,9	N/A	322,7	N/A
212	90,3	N/A	300,6	N/A
213	72,9	N/A	185,3	N/A
214	14,9	36,3	4,6	597,2
215	13,7	229,9	112,7	N/A
216	12,2	N/A	20,4	573,7
217	6,4	N/A	7,4	1672,4
218	7,2	N/A	10,7	4793,0
219	7,8	N/A	9,0	N/A
220	9,4	N/A	10,9	616,8
221	22,1	N/A	42,8	1659,8
222	6,2	N/A	1,5	257,4
223	8,7	24,2	5,8	1552,5
224	13,5	N/A	34,2	555,2
225	103,6	N/A	461,7	N/A
226	31,8	N/A	57,1	1174,2
227	201,9	N/A	277,5	N/A
228	54,4	N/A	80,7	4528,8
229	333,6	N/A	N/A	N/A
230	242,0	N/A	N/A	N/A
231	6,9	N/A	5,6	279,4
232	12,1	N/A	24,4	812,0
233	13,6	N/A	27,3	510,5
234	25,6	N/A	31,9	1209,8
235	7,4	N/A	5,1	1510,6

236	4, 0	N/A	3, 2	476, 6
237	6, 1	43, 9	15, 8	840, 2
238	5, 8	N/A	5, 5	420, 2
239	8, 7	N/A	5, 8	916, 4
240	15, 0	N/A	18, 6	897, 3
241	11, 6	N/A	14, 7	1835, 1
242	4, 5	N/A	6, 3	223, 2
243	5, 6	N/A	5, 4	103, 2
244	20, 9	N/A	69, 2	659, 7
245	30, 2	N/A	190, 7	N/A
246	12, 0	115, 0	13, 6	949, 5
247	48, 1	N/A	167, 5	N/A
248	33, 2	N/A	75, 3	1236, 9
249	26, 6	N/A	33, 5	997, 5
250	7, 0	N/A	6, 1	467, 7
251	7, 8	29, 2	5, 6	495, 3
252	11, 6	N/A	4, 8	655, 8
253	16, 1	N/A	8, 4	596, 3
254	9, 2	N/A	12, 3	446, 0
255	9, 1	N/A	7, 3	1086, 2
256	12, 9	N/A	4, 5	735, 4
257	14, 9	N/A	9, 3	1354, 7
258	12, 5	N/A	10, 0	504, 8
259	40, 1	N/A	104, 2	2770, 3
260	83, 3	N/A	261, 0	5000, 0
261	209, 2	N/A	499, 4	N/A
262	19, 2	N/A	41, 8	617, 1
263	161, 9	N/A	536, 5	N/A
264	58, 4	N/A	134, 2	N/A
265	153, 4	N/A	288, 6	N/A
266	47, 7	N/A	161, 5	N/A
267	11, 0	N/A	13, 6	2762, 2

268	6,3	30,7	4,1	496,5
269	13,2	N/A	17,6	1703,7
270	68,1	N/A	295,3	N/A
271	62,7	N/A	235,9	N/A
272	7,2	39,0	4,7	574,7
273	20,5	N/A	33,0	2138,7
274	51,2	N/A	65,6	5000,0
275	1504,1	N/A	N/A	N/A
276	395,1	N/A	N/A	N/A
277	299,5	N/A	N/A	N/A
278	14,7	N/A	22,7	137,6
279	317,5	N/A	N/A	N/A
280	176,5	N/A	376,4	N/A
281	179,9	N/A	193,0	N/A
282	8,2	N/A	8,1	662,3
283	18,1	144,4	21,4	N/A
284	12,5	N/A	5,1	663,1
285	25,8	N/A	23,8	1710,4
286	25,2	N/A	91,7	4833,8
287	137,9	N/A	259,3	N/A
288	6,1	32,2	3,7	1937,1
289	29,4	N/A	38,2	229,0
290	27,7	N/A	105,1	3442,2
291	38,2	N/A	137,7	917,6
292	20,8	N/A	69,4	1081,5
293	23,4	N/A	73,3	531,8
294	10,7	N/A	37,0	2102,4
295	14,1	N/A	56,6	720,2
296	37,4	629,4	90,6	2353,6
297	7,6	N/A	44,8	189,5
298	20,9	N/A	101,5	1831,2
299	9,6	N/A	36,8	150,7

300	235,7	N/A	N/A	N/A
301	20,5	N/A	129,1	158,0
302	49,6	N/A	168,9	2986,4
303	96,1	N/A	228,3	N/A
304	30,0	N/A	62,1	1614,6
305	24,3	N/A	52,2	1487,5
306	19,6	N/A	18,3	879,9
307	16,7	N/A	14,2	864,3
308	68,0	N/A	194,7	N/A
309	27,6	N/A	100,8	4777,6
310	15,7	N/A	71,0	1756,4
311	3046,3	N/A	N/A	N/A
312	606,7	N/A	N/A	N/A
313	39,3	87,4	79,2	5000,0
314	75,9	N/A	231,5	N/A
315	53,5	N/A	154,8	N/A
316	106,9	N/A	169,0	N/A
317	33,0	N/A	98,3	5000,0
318	197,1	N/A	768,2	N/A
319	104,8	N/A	464,5	N/A
320	36,4	N/A	97,9	5000,0
321	46,0	N/A	123,5	N/A
322	41,4	57,7	80,8	4860,5
323	76,4	N/A	314,3	N/A
324	144,2	N/A	673,2	N/A
325	371,8	N/A	742,0	N/A
326	75,0	N/A	70,4	579,0
327	7,4	28,0	7,1	605,7
328	62,1	239,4	60,4	1366,5
329	23,2	N/A	45,6	381,3
330	38,3	N/A	84,0	565,9
331	31,1	N/A	147,7	2352,9

332	16,2	N/A	47,0	206,6
333	63,7	251,2	155,8	2394,0
334	184,4	N/A	182,1	N/A
335	30,8	N/A	147,5	N/A
336	26,5	N/A	64,3	613,7
337	445,8	N/A	N/A	N/A
338	118,4	N/A	403,9	N/A
339	129,2	454,8	470,4	3697,1
340	91,8	N/A	411,6	N/A
341	23,5	66,1	4,1	237,2
342	28,6	337,2	30,8	4752,2
343	67,9	662,9	34,7	1663,9
344	15,1	111,5	10,8	385,4
345	6,1	13,9	4,5	305,1
346	10,1	73,8	15,5	1772,6
347	14,7	88,4	166,0	N/A
348	8,1	102,5	12,2	1407,4
349	10,5	31,4	5,3	403,5
350	15,9	91,1	20,8	1855,4
351	10,9	61,9	6,9	1756,0
352	13,9	184,9	13,7	2203,8
353	15,3	86,1	11,4	1708,0
354	22,1	194,7	16,2	1293,3
355	22,4	171,3	257,1	N/A
356	12,1	40,8	2,5	125,9
357	30,9	1540,1	36,8	2042,9
358	5,1	57,0	3,7	160,8
359	6,7	32,8	3,6	910,2
360	3,9	8,9	1,1	384,8
361	24,6	129,6	54,8	N/A
362	19,9	168,7	20,7	1857,7
363	11,2	48,3	6,7	2640,1

364	21,3	128,8	13,6	4360,4
365	4,0	31,7	9,9	597,3
366	7,8	42,5	9,1	422,4
367	7,7	56,2	4,9	355,4
368	18,8	161,6	11,9	1847,0
369	11,7	77,7	10,7	1268,3
370	2,5	9,4	3,8	29,8
371	61,7	382,9	19,7	1907,8
372	492,7	5686,8	N/A	N/A
373	8,9	75,3	18,7	1820,4
374	11,8	93,9	12,6	N/A
375	12,3	56,7	6,9	841,0
376	24,4	150,8	32,1	1826,2
377	48,1	348,1	18,0	2027,1
378	24,8	108,9	32,7	466,8
379	41,8	331,1	126,5	N/A
380	9,8	40,9	7,3	554,6
381	22,1	198,6	21,1	811,3
382	14,4	194,2	17,3	1712,9
383	17,0	220,5	19,7	639,2
384	5,5	25,2	8,9	1042,1
385	27,1	159,0	47,3	1968,9
386	5,6	55,0	9,4	1408,0
387	25,1	171,2	53,2	N/A
388	5,7	24,6	10,0	346,5
389	5,4	29,6	11,4	856,6
390	9,0	32,5	13,0	951,2
391	8,3	49,8	14,7	985,7
392	8,5	31,3	3,6	764,5
393	22,9	151,9	65,0	N/A
394	9,0	64,5	19,7	453,2
395	6,5	20,4	13,5	489,9

396	10,6	75,0	34,7	1464,5
397	10,8	53,6	17,7	1498,9
398	11,1	108,4	18,6	1299,1
399	10,8	34,9	7,7	N/A
400	65,5	430,0	249,9	N/A
401	21,6	138,9	36,1	692,4
402	41,1	314,5	76,4	N/A
403	10,8	25,6	4,6	N/A
404	13,2	66,6	7,0	N/A
405	30,8	114,2	32,5	N/A
406	42,6	223,2	39,9	N/A
407	9,0	39,4	7,7	827,6
408	29,0	184,2	16,9	1298,2
409	49,2	283,7	36,0	1666,7
410	38,4	240,6	103,7	1633,0
411	7,9	54,3	30,1	263,3
412	21,6	146,2	18,2	2133,2
413	15,6	105,9	29,1	549,1
414	41,3	200,3	41,5	2280,9
415	25,2	157,6	25,4	2028,6
416	46,1	344,8	70,8	N/A
417	37,1	283,3	48,5	N/A
418	14,7	105,3	28,1	1510,9
419	29,2	127,9	31,1	1901,3
420	10,9	28,1	5,6	791,7
421	18,0	111,7	11,0	1620,8
422	12,9	79,3	13,1	941,5
423	7,6	29,7	5,5	1368,4
424	6,6	19,1	7,3	629,8
425	25,6	71,4	10,2	916,1
426	14,3	52,8	12,6	1252,0
427	8,2	26,1	5,3	936,7

428	10,5	22,7	7,0	879,9
429	9,1	23,9	4,6	1563,9
430	7,5	31,8	5,4	791,0
431	24,5	145,2	11,6	1498,2
432	6,1	14,2	3,6	263,0
433	9,7	52,2	6,0	1075,2
434	6,5	65,6	10,8	1695,5
435	14,0	109,6	12,7	1327,2
436	14,9	110,2	9,5	536,5
437	15,1	118,8	25,7	1971,4
438	6,1	47,3	4,8	1988,4
439	11,8	46,1	5,0	1239,7
440	13,6	127,4	17,3	1694,5
441	4,7	12,5	4,2	576,5
442	12,0	85,8	24,8	1672,7
443	6,6	23,0	5,3	652,8
444	12,2	76,6	15,0	1286,9
445	12,2	79,0	10,6	1659,3
446	10,4	120,4	20,8	1473,3
447	9,0	43,7	3,6	667,6
448	24,2	157,4	37,4	1721,4
449	12,2	68,1	12,0	1344,7
450	5,5	16,9	1,6	466,8
451	4,9	23,7	4,9	593,4
452	10,0	74,7	12,1	844,4
453	17,3	122,0	17,5	1684,5
454	12,9	34,0	3,3	697,8
455	14,7	48,2	4,2	464,3
456	44,6	357,7	65,4	N/A
457	13,1	105,9	19,5	876,9
458	6,9	17,0	2,4	323,5
459	21,4	179,2	25,0	5000,0

460	21,0	169,4	14,6	1778,9
461	7,5	14,0	1,8	129,1
462	5,7	13,9	9,6	804,1
463	9,7	47,3	17,7	677,8
464	11,6	67,8	8,0	N/A
465	26,7	187,6	87,1	N/A
466	24,8	191,1	43,9	2156,1
467	33,3	157,8	28,1	1543,6
468	11,1	45,9	10,8	N/A
469	19,9	87,2	20,0	N/A
470	99,2	397,0	38,7	N/A
471	11,5	71,2	9,6	1580,2
472	9,4	92,0	17,6	1765,0
473	6,6	28,7	4,6	968,4
474	4,5	18,9	4,0	304,7
475	44,3	356,6	81,8	N/A
476	48,2	396,6	90,7	N/A
477	33,5	197,0	59,9	N/A
478	45,1	292,5	93,1	N/A
479	49,3	373,9	81,9	N/A
480	33,6	154,9	239,3	N/A
481	49,8	248,7	118,6	N/A
482	4,4	9,3	2,4	N/A
483	8,4	50,7	4,1	77,1
484	10,2	18,2	2,0	208,7
485	6,7	41,9	13,3	4796,9
486	N/A	N/A	N/A	N/A
487	N/A	N/A	N/A	N/A
488	N/A	N/A	N/A	N/A
489	4,5	5,7	3,8	19,5
490	13,9	44,7	9,6	619,4
491	31,9	63,4	3,4	119,6

492	9,0	45,9	16,6	563,2
493	6,9	38,3	10,4	927,5
494	28,1	202,0	96,9	1834,3
495	13,6	73,0	17,3	771,3
496	22,8	161,7	69,7	2119,5
497	14,6	46,1	22,5	N/A
498	17,4	70,2	34,1	N/A
499	20,1	35,3	9,0	462,0
500	9,3	29,6	12,4	457,9
501	7,7	29,7	7,2	554,3
502	8,2	35,9	8,3	436,9
503	18,5	203,3	55,5	N/A
504	47,9	409,2	42,4	2068,1
505	26,5	304,6	62,8	1304,3
506	31,3	69,4	6,5	212,5
507	6,2	10,8	1,3	24,9
508	6,6	26,2	2,1	2,9
509	13,8	55,0	2,9	9,2
510	6,7	31,1	9,6	322,9
511	27,3	62,3	11,3	1054,6
512	154,0	1006,9	213,3	N/A
513	17,1	85,7	61,4	2940,0
514	528,8	3433,0	N/A	N/A
515	15,3	53,5	10,3	284,0
516	15,3	39,4	4,4	172,6
517	19,1	39,6	23,1	1785,7
518	36,7	154,1	46,4	4630,9
519	13,1	77,6	10,5	1247,6
520	69,5	572,6	164,9	N/A
521	8,8	21,0	5,8	674,6
522	50,4	489,7	103,3	N/A
523	326,5	3336,8	N/A	N/A

524	109,5	693,3	230,6	N/A
525	20,4	173,9	59,7	1580,1
526	11,5	21,2	5,6	5000,0
527	14,9	110,5	29,2	917,9
528	20,2	138,9	57,0	1666,7
529	28,5	148,0	79,2	5000,0
530	18,0	109,4	40,0	1535,8
531	17,0	89,8	34,3	689,7
532	148,9	1578,6	811,5	N/A
533	10,9	43,7	22,2	4855,8
534	33,9	173,0	15,8	12,5
535	34,9	125,9	6,2	374,4
536	69,8	91,0	32,8	787,0
536	9,9	86,2	17,7	655,5
538	43,4	438,2	224,3	N/A
539	13,9	177,7	73,1	1638,5
540	5,1	52,3	98,2	1217,5
541	5,2	135,2	95,3	534,4
542	20,7	238,6	34,8	221,7
543	15,2	113,1	101,0	N/A
544	9,9	57,0	4,7	234,0
545	18,9	255,6	302,0	N/A
546	16,6	128,2	35,8	810,8
547	20,4	137,9	213,3	N/A
548	72,1	545,2	99,9	N/A
549	15,6	81,8	89,1	986,4
550	47,2	464,7	348,4	N/A
551	56,6	450,1	107,1	N/A
552	172,0	1242,2	330,4	N/A
553	173,7	1167,2	197,6	N/A
554	267,5	1695,3	N/A	N/A
555	19,6	122,8	26,6	1027,6

556	50,4	397,3	38,9	1897,3
557	49,2	430,6	38,3	802,0
558	12,0	122,2	9,1	548,2
559	N/A	N/A	N/A	N/A
560	82,7	504,6	94,6	N/A
561	23,8	144,9	37,5	1725,1
562	56,0	358,8	58,6	N/A
563	4,4	11,7	3,8	195,3
564	6,4	30,3	26,2	740,0
565	6,4	28,7	10,3	540,3
566	9,0	35,9	145,7	N/A
567	3,1	14,4	4,9	198,3
568	6,1	30,4	5000,0	N/A
569	6,2	20,6	2,8	2,2
570	4,2	7,3	2,2	N/A
571	92,0	720,5	5000,0	N/A
572	58,2	779,0	293,2	N/A
573	497,8	3063,1	N/A	N/A
574	258,0	2925,4	N/A	N/A
575	N/A	N/A	N/A	N/A
576	63,2	477,9	89,6	N/A
577	N/A	N/A	N/A	N/A
578	N/A	N/A	N/A	N/A
579	N/A	N/A	N/A	N/A
580	11,5	61,3	23,5	1243,5
581	13,8	96,5	21,5	670,7
582	11,6	52,5	19,3	561,0
583	865,3	6194,3	N/A	N/A
584	136,5	601,4	N/A	N/A
585	13,6	58,4	13,2	N/A
586	5,2	40,0	15,6	5000,0
587	22,2	109,0	28,0	N/A

588	14, 4	124, 7	144, 8	5000, 0
589	N/A	N/A	N/A	N/A
590	14, 6	146, 6	51, 5	1486, 1
591	5, 7	19, 5	4, 1	1486, 1
592	16, 1	58, 9	17, 4	283, 3
593	13, 3	29, 1	12, 4	153, 7
594	78, 9	233, 5	9, 1	761, 8
595	12, 7	25, 8	5, 3	217, 4
596	18, 5	41, 9	8, 7	304, 9
597	34, 0	172, 7	39, 7	830, 2
598	73, 6	581, 0	137, 7	N/A
599	27, 6	189, 2	16, 5	4859, 0
600	53, 0	526, 5	96, 3	N/A
601	N/A	N/A	N/A	N/A
602	N/A	N/A	N/A	N/A
603	N/A	N/A	N/A	N/A
604	N/A	N/A	N/A	N/A
605	N/A	N/A	N/A	N/A
606	N/A	N/A	N/A	N/A
607	N/A	N/A	N/A	N/A
608	N/A	N/A	N/A	N/A
609	16, 5	93, 8	31, 5	1982, 5
610	48, 1	319, 3	109, 4	4442, 3
611	11, 9	26, 8	2, 5	298, 5
612	38, 2	91, 8	5, 2	430, 6
613	121, 8	642, 0	360, 9	N/A
614	22, 2	121, 3	17, 0	2303, 6
615	60, 0	303, 3	117, 3	N/A
616	60, 8	269, 4	85, 2	N/A
617	N/A	N/A	N/A	N/A
618	N/A	N/A	N/A	N/A
619	62, 7	414, 9	128, 8	5000, 0

620	116,4	723,7	N/A	N/A
621	883,3	10000,0	N/A	N/A
622	83,0	657,6	98,8	N/A
623	63,7	486,5	101,9	N/A
624	397,4	1865,8	N/A	N/A
625	304,7	2918,5	N/A	N/A
626	35,7	291,9	141,2	N/A
627	66,6	513,3	69,4	N/A
628	11,4	67,5	16,7	5000,0
629	15,3	76,9	34,4	5000,0
630	10,2	26,4	11,7	N/A
631	98,1	412,1	130,2	N/A
632	147,7	417,6	N/A	N/A
633	136,6	1154,3	N/A	N/A
634	98,9	498,9	140,2	N/A
635	48,8	295,7	90,2	N/A
636	9,4	28,0	4,5	N/A
637	6,2	15,2	3,9	N/A
638	16,9	76,5	15,8	N/A
639	9,2	48,8	24,6	4684,4
640	N/A	N/A	N/A	N/A
641	N/A	N/A	N/A	N/A
642	20,5	156,5	41,0	N/A
643	377,4	841,2	N/A	N/A
644	N/A	N/A	N/A	N/A
645	26,7	81,9	40,3	1683,7
646	15,6	43,1	45,7	1958,1
647	34,4	101,3	63,0	N/A
648	34,1	98,4	182,9	N/A
649	656,2	1329,7	N/A	N/A
650	345,4	1708,5	N/A	N/A
651	208,1	382,2	N/A	N/A

652	23,1	57,8	17,8	1695,6
653	86,9	169,4	69,4	N/A
654	70,6	81,8	163,7	N/A
655	N/A	N/A	N/A	N/A
656	N/A	N/A	N/A	N/A
657	139,7	174,8	215,5	N/A
658	15,0	32,3	25,1	1844,2
659	74,3	92,0	173,0	N/A
660	83,2	79,7	283,4	N/A
661	112,2	413,9	N/A	N/A
662	10,4	58,3	13,9	N/A
663	7,5	51,3	14,7	N/A
664	4,9	11,8	6,6	N/A
665	5,9	20,7	2,2	N/A
666	10,4	19,1	5,9	190,7
667	8,2	32,6	12,4	N/A
668	9,5	31,0	10,8	N/A
669	20,6	67,8	21,1	N/A
670	32,4	183,3	36,4	N/A
671	13,3	44,5	13,3	N/A
672	19,3	156,9	17,3	N/A
673	12,0	30,9	11,4	N/A
674	42,5	178,1	74,7	N/A
675	13,6	59,3	24,1	N/A
676	9,0	41,9	15,6	N/A
677	15,4	72,2	36,0	N/A
678	15,0	81,6	16,3	N/A
679	15,8	38,8	15,2	N/A
680	13,3	52,1	10,8	N/A
681	33,3	281,4	81,0	N/A
682	12,6	53,1	17,5	N/A
683	36,9	147,8	67,2	N/A

684	36, 6	307, 4	77, 3	N/A
685	31, 4	125, 7	31, 4	N/A
686	8, 1	26, 1	10, 1	N/A
687	6, 5	13, 3	3, 7	N/A
688	7, 6	15, 1	3, 7	50, 9
689	6, 3	11, 9	3, 8	N/A
690	12, 3	25, 7	6, 0	N/A
691	11, 2	51, 2	19, 7	N/A
692	8, 2	10, 2	4, 7	N/A
693	8, 6	15, 4	4, 4	1015, 3
694	13, 1	36, 7	16, 3	N/A
695	14, 1	148, 5	27, 1	N/A
696	9, 6	47, 3	16, 1	N/A
697	28, 1	60, 0	13, 8	N/A
698	6, 7	30, 3	12, 4	N/A
699	19, 4	115, 6	24, 3	N/A
700	16, 8	40, 1	5, 3	346, 7
701	16, 5	37, 0	8, 0	N/A
702	15, 3	41, 0	5, 6	N/A
703	16, 4	48, 1	9, 8	N/A
704	30, 1	99, 3	8, 3	N/A
705	16, 7	41, 3	5, 1	N/A
706	18, 3	44, 9	6, 4	N/A
707	20, 1	49, 0	6, 5	N/A
708	19, 4	32, 0	7, 0	N/A
709	26, 2	70, 5	9, 3	N/A
710	20, 0	51, 6	12, 6	N/A
711	15, 5	31, 7	26, 9	N/A
712	136, 8	365, 1	N/A	N/A
713	10, 8	20, 1	17, 0	N/A
714	18, 1	29, 1	7, 8	N/A
715	34, 2	68, 9	13, 5	N/A

716	23,7	36,4	8,0	N/A
717	92,1	1003,8	185,5	N/A
718	45,4	331,9	59,5	N/A
719	87,6	356,8	121,4	N/A
720	38,4	278,6	34,2	N/A
721	36,9	174,2	76,4	N/A
722	89,4	530,4	108,6	N/A
723	17,7	62,6	18,8	N/A
724	11,8	59,7	32,8	N/A
725	116,6	520,3	N/A	N/A
726	389,3	3899,9	N/A	N/A
727	61,7	450,2	128,2	N/A
728	176,9	1497,8	N/A	N/A
729	28,4	185,3	35,1	N/A
730	25,8	113,4	30,5	N/A
731	19,1	98,9	37,4	N/A
732	40,7	235,0	81,5	N/A
733	23,4	181,9	21,6	N/A
734	61,4	430,6	117,0	N/A
735	26,3	152,4	91,2	N/A
736	35,1	189,1	67,4	N/A
737	24,7	203,3	24,4	N/A
738	31,6	109,5	69,3	N/A
739	36,1	245,2	92,5	N/A
740	4,0	38,6	8,7	N/A
741	42,4	77,4	45,5	N/A
742	37,3	90,0	38,5	N/A
743	184,7	282,9	N/A	N/A
744	46,2	103,6	66,3	N/A

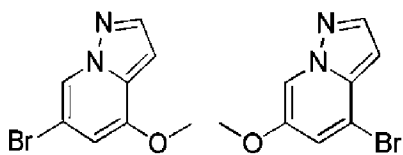
N/A=данные отсутствуют

Примеры синтезов

Синтез промежуточных соединений

[00630] Примеры P1 и P2

[00631] 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин (P1) и 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин (P2)



[00632] Стадия 1. Получение 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната. К раствору О-(мезитилсульфонил) гидроксилamina (промежуточного соединения R1, 26,6 г, 117 ммоль) в DCM (570 мл), охлажденного до 0°C, добавляли порциями 3-бром-5-метоксипиридин (22,1 г, 117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, затем обрабатывали дополнительным количеством 3-бром-5-метоксипиридина (250 мг, 1,39 ммоль) и перемешивали в течение еще 2 часов при 0°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O (600 мл), перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем фильтровали под вакуумом, споласкивали с помощью Et₂O (3 × 250 мл). После уменьшения объема приблизительно на 1/3, фильтрат давал дополнительный осадок, который собирали фильтрацией. Оба осадка на фильтре сушили под вакуумом с получением названного соединения (39,3 г, 83% выход). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,25 (уш.с, 1H), 8,99 (м, 1H), 8,74 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 6,83 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,65 (с, 6H), 2,22 (с, 3H).

[00633] Стадия 2. Получение этил 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата и этил 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата. К перешиваемой с помощью магнитной мешалки белой суспензии 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (33,24 г, 82,42 ммоль) в DMF (82 мл) при температуре окружающей среды добавляли TEA (22,98 мл, 164,8 ммоль), затем по каплям добавляли этилпропионат (16,71 мл, 164,8 ммоль). После интенсивного перемешивания в течение 2 дней, реакционную смесь медленно гасили путем добавления ее порциями в быстро перемешиваемую ледяную воду (820 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут и затем фильтровали под

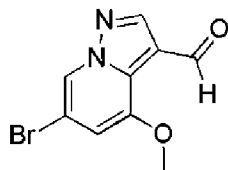
вакуумом. Собранные твердые вещества споласкивали водой и сушили на воздухе, получая названные соединения в виде оранжевого твердого вещества при изомерном отношении приблизительно 4:1 (по данным ^1H ЯМР) с 6-Br изомером в качестве основного изомера (21 г). Влажную смесь твердых изомеров (приблизительно 75% по массе) непосредственно использовали на стадии 3 без дополнительной очистки. MS (apci) $m/z=298,9, 300,9$ (M+H). Региоизомерное отношение определяли по химическому сдвигу MeO в спектре ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,98 (6-Br изомер) в сравнении с 3,83 (4-Br изомер).

[00634] Стадия 3. Получение 6-бром-4-метоксипиразола[1,5-а]пиридина (P1) и 4-бром-6-метоксипиразола[1,5-а]пиридина (P2). Смесь изомеров этил 6-бром-4-метоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата и этил 4-бром-4-метоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата со стадии 2 (15 г, 50,1 ммоль) добавляли к 48% HBr (114 мл) при перемешивании, затем нагревали при 80°C в течение 90 минут и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом и споласкивали водой. Водный фильтрат и осадок на фильтре обрабатывали независимо друг от друга. Осадок на фильтре растворяли в МТВЕ и фильтровали под вакуумом для удаления нерастворимых примесей. МТВЕ фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-4-метоксипиразола[1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P1) в виде бежевого твердого вещества (приблизительно 98:2 6-/4- Br; 5,08 г). MS (apci) $m/z=226,9, 228,9$ (M+H). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,26 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 3,94 (с, 3H).

[00635] Независимо, фильтрат исходной водной реакционной смеси экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 500 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растворяли в DCM (50 мл) и затем фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ. Концентрирование DCM фильтрата под вакуумом с последующей хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны) давало вторую порцию 6-бром-4-метоксипиразола[1,5-а]пиридина

(промежуточного соединения P1) в виде белого твердого вещества (верхняя R_f пятно, 2,06 г), а также минорный изомер названного соединения 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P2) также в виде белого твердого вещества (нижнее R_f пятно, 1,32 г). MS (apci) $m/z=226,9, 228,9$ (M+H). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,02 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,80 (с, 3H).

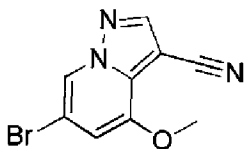
[00636] Промежуточное соединение P3



[00637] 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегид

[00638] К раствору 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P1, 0,75 г, 3,303 ммоль) в DMF (33 мл) при 0°C медленно добавляли $POCl_3$ (0,92 мл, 9,909 ммоль). Реакционную смесь подогревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов и затем разбавляли с помощью H_2O (30 мл). Полученную суспензию подщелачивали до pH 9-10 1 М водным раствором NaOH, затем перемешивали в течение 1 часа и фильтровали под вакуумом, затем споласкивали последовательно H_2O (25 мл) и МТВЕ (50 мл) с получением названного соединения (0,76 г, 90% выход). MS (apci) $m/z=256,9$ (M+H).

[00639] Промежуточное соединение P4



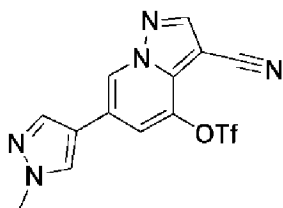
[00640] 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00641] Стадия 1. Получение (Е)-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида оксима. К суспензии 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида (промежуточного соединения P3, 0,76 г, 3,0 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (0,31 г, 4,5 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли воду

(20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в воде, затем обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и фильтровали под вакуумом. Твердые вещества споласкивали последовательно H_2O (25 мл) и МТВЕ (50 мл) с получением названного соединения (0,68 г, 84% выход). MS (apci) $m/z=271,9$ (M+H).

[00642] Стадия 2. Получение 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор (Е)-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида оксима (17,15 г, 63,50 ммоль) в уксусном ангидриде (707 мл, 7,49 моль) нагревали при 120°C в течение ночи. Затем, после дистилляции для удаления уксусного ангидрида, оставшийся остаток сушили под вакуумом с получением названного соединения (15,92 г, 99,4% выход). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,32 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,74 (м, 1H), 4,03 (с, 3H).

[00643] Промежуточное соединение P5



[00644] 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил трифторметансульфонат

[00645] Стадия 1. Получение 4-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P4, 50 г, 198,4 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (49,53 г, 238,0 ммоль) в диоксане (660 мл) добавляли 2 М водный раствор Na_2CO_3 (297,5 мл, 595,1 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 20 минут, затем вводили $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,584 г, 3,967 ммоль) и опять продували азотом в течение еще 5 минут. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и интенсивно перемешивали в течение 2 часов. Суспензию фильтровали под

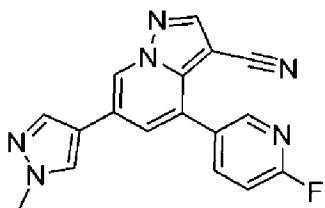
вакуумом, споласкивали последовательно с помощью H_2O (2×300 мл) и МТВЕ (3×300 мл), затем сушили под вакуумом в течение ночи с получением названного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (52,62 г). MS (apci), $m/z=254,1$ (M+H).

[00646] Стадия 2. Получение 4-гидрокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. К суспензии 4-метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (52,62 г, 207,8 ммоль) в DCE (2 л) добавляли AlCl_3 (92,86 г, 696,42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Вводили дополнительное количество AlCl_3 (2,5 г, 18,75 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли с помощью DCE (1 л) и затем гасили порциями H_2O (5×500 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов, затем полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и осадок на фильтре сушили в вакуумном шкафу (40°C) с получением названного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (43,69 г). MS (apci) $m/z=239,9$ (M+H). ^1H ЯМР (d^6 -DMSO) δ 11,38 (с, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 3,88 (с, 3H).

[00647] Стадия 3. Получение 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната. К суспензии 4-гидрокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (43,69 г, 182,6 ммоль) в DMA (365 мл) добавляли DIEA (63,6 мл, 365,3 ммоль), затем 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (71,77 г, 200,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов и затем медленно выливали в H_2O (4 л). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов, затем фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре споласкивали H_2O (3×500 мл) и сушили на воздухе в течение ночи. Осадок на фильтре затем растворяли в DCM (1,6 л), и полученную двухфазную смесь разделяли на фазы. Органический слой сушили над безводным

MgSO₄, фильтровали через целит® и споласкивали с помощью DCM. Объединенные органические слои концентрировали с получением названного соединения с чистотой 90% в виде желтовато-коричневого твердого вещества (64,3 г, 95% выход). Чистота названного соединения может быть повышена до >95% хроматографией на силикагеле (0-90% ацетон/гексаны). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -72,0. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,66 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 4,01 (с, 3H).

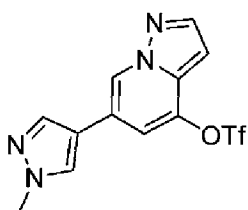
[00648] Промежуточное соединение P6



[00649] 4-(6-Фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00650] В толстостенной пробирке, раствор 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила трифторметансульфоната (промежуточного соединения P5, 500 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (13 мл) обрабатывали последовательно 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином (451 мг, 2,02 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (77,8 мг, 0,0673 ммоль), затем 2 М водным раствором Na₂CO₃ (3367 мкл, 6,73 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и интенсивно перемешивали. Суспензию фильтровали под вакуумом, и осадок на фильтре споласкивали водой (3 × 5 мл), и затем сушили под вакуумом в течение ночи с получением названного соединения (285 мг, 67% выход). MS (apci), m/z=319,0 (M+H).

[00651] Промежуточное соединение P7



[00652] 6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфонат

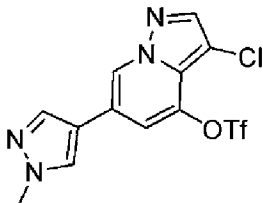
[00653] Стадия 1. Получение 4-метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридина. К раствору 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P1; 2,00 г, 227,1 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,02 г, 208,1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 2 М водный раствор Na_2CO_3 (8,1 мл, 17,6 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,584 г, 3,967 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 2 минут, герметизировали и нагревали при 90°C в течение 4 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, споласкивали последовательно водой (2 × 20 мл) и Et_2O (2 × 10 мл) с получением неочищенного названного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (apci), $m/z=229,1$ (M+H).

[00654] Стадия 2. Получение 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ола. 4-Метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин (2,1 г, 9,2 ммоль) суспендировали в DCE (50 мл) и обрабатывали с помощью AlCl_3 (6,134 г, 46,00 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь гасили с помощью $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ в THF (50 мл) и перемешивали в течение 2 часов, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растворяли в насыщенном водном растворе NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали через бумагу PS и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного названного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (apci) $m/z=215,1$ (M+H).

[00655] Стадия 3. Получение 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила трифторметансульфоната. Суспензию 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-4-

ола (1,0 г, 4,67 ммоль), DIEA (4,1 мл, 23,3 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (2,2 г, 6,07 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH/EtOAc) с получением названного соединения (757 мг, 47% выход). MS (apci) m/z=346,9 (M+H).

[00656] Промежуточное соединение P8



[00657] 3-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил трифторметансульфонат

[00658] Стадия 1. Получение 6-бром-3-хлор-4-метокси-пиразоло[1,5-а]пиридина. К раствору 6-бром-4-метокси-пиразоло[1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P1 в виде неполной соли HBr; 1000 мг, 4,40 ммоль) в DCM (16 мл) добавляли NCS (433,59 мг, 3,247 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение ночи, вводили дополнительное количество NCS (125 мг, 0,936 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Смесь затем разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением смеси 85:15 двух компонентов (1106 мг), при этом основной компонент представлял собой названное соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃): основной компонент δ 8,18 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 3,96 (с, 3H). Минорный компонент δ 8,22 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,48 (д, 1H), 2,78 (с, 3H). Основной компонент: MS (apci) m/z=260,1, 262,9 (M+H). Неочищенную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00659] Стадия 2. Получение 3-хлор-4-метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина. В толстостенной пробирке, суспензию 6-бром-3-хлор-4-метоксипиразоло[1,5-а]-пиридина (550

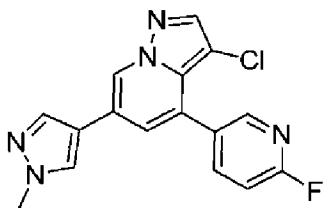
мг, 2,10 ммоль) в диоксане (7 мл) обрабатывали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (656 мг, 3,15 ммоль), 2 М водным раствором Na_2CO_3 (3155 мкл, 6,31 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (122 мг, 0,105 ммоль). Полученную смесь продували азотом и затем нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (393 мг, 71% выход). MS (apci) $m/z=263,0$ (M+H). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,16 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,99 (с, 1H).

[00660] Стадия 3. Получение 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ола. Суспензию 3-хлор-4-метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (1,0 г, 3,807 ммоль) в 1 М VBr_3 в DCM (19,03 мл, 19,03 ммоль) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем в течение еще 22 часов при 40°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и MeOH (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (100 мл) и 10%MeOH в DCM (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом с получением неочищенного названного соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1959 мг). MS (apci) $m/z=249,0$ (M+H).

[00661] Стадия 4. Получение 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната. К суспензии 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ола (0,95 г, 3,82 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DIEA (1,33 мл, 7,64 ммоль), затем 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (1,50 г, 4,20 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем разбавляли с помощью DCM (20 мл) и

гасили водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл), и объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (860 мг, 59% выход). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,49 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 3,99 (с, 3H). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -72,5. ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -72,5.

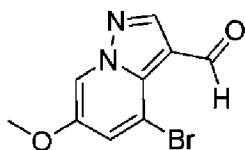
[00662] Промежуточное соединение P9



[00663] 3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[00664] В толстостенной пробирке, раствор 3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметан-сульфоната (промежуточного соединения P8; 150 мг, 0,394 ммоль) в диоксане (3 мл) обрабатывали последовательно 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином (132 мг, 0,591 ммоль), 2 М водным раствором Na₂CO₃ (985 мкл, 1,97 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (22,8 мг, 0,0197 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и затем нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и интенсивно перемешивали. Суспензию фильтровали под вакуумом, и осадок на фильтре споласкивали последовательно водой (10 мл) и МТВЕ (3 × 5 мл), и затем сушили под вакуумом с получением названного соединения (79 мг, 61% выход). MS (apci), m/z=327,9 (M+H).

[00665] Промежуточное соединение P10

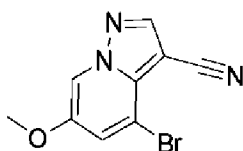


[00666] 4-Бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-

карбальдегид

[00667] Раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P2; 5,0 г, 22 ммоль) в DMF (220 мл) охлаждали до 0°C и затем медленно обрабатывали с помощью POCl₃ (6,2 мл, 66 ммоль). Реакционную смесь подогревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили водой (220 мл) и подщелачивали 6 М водным раствором NaOH до pH 9-10. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем фильтровали под вакуумом. Твердые вещества споласкивали последовательно водой (3 × 50 мл) и МТВЕ (3 × 50 мл). Собранное твердое вещество суспендировали в DCM (500 мл) и перемешивали на ультразвуковой бане в течение 30 минут и затем фильтровали под вакуумом. Фильтрат сохраняли, а осадок на фильтре растворяли в воде (300 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 300 мл). Органические экстракты, вместе с сохраненным DCM фильтратом, объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (4,84 г, 86% выход). MS (apci), m/z=256,9 (M+H).

[00668] Промежуточное соединение P11



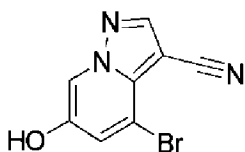
[00669] 4-Бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00670] Стадия 1. Получение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида оксима. К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида (промежуточного соединения P10; 4,84 г, 19,0 ммоль) в EtOH (253 мл) при температуре окружающей среды добавляли воду (127 мл) и гидрохлорид гидроксилamina (1,98 г, 28,5 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение ночи, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в воде (150 мл) и затем

медленно гасили насыщенный водным раствором NaHCO_3 (30 мл). После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды, суспензию фильтровали под вакуумом, и осадок на фильтре споласкивали последовательно H_2O (500 мл) и МТВЕ (100 мл) с получением названного соединения в виде смеси 2:1 Е/З (5,13 г, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (apci) $m/z=271,9$ (M+H).

[00671] Стадия 2. Получение 4-бром-6-метоксипиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь Е/З со стадии 1 (4,95 г, 18,33 ммоль) в уксусном ангидриде (172,9 мл, 1833 ммоль) перемешивали при 140°C в течение 25 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную суспензию затем охлаждали на ледяной бане в течение 15 минут и затем фильтровали под вакуумом и споласкивали последовательно водой (200 мл) и МТВЕ (300 мл) с получением названного соединения (3,74 г, 81% выход). ^1H ЯМР (d^6 -DMSO) δ 8,70 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

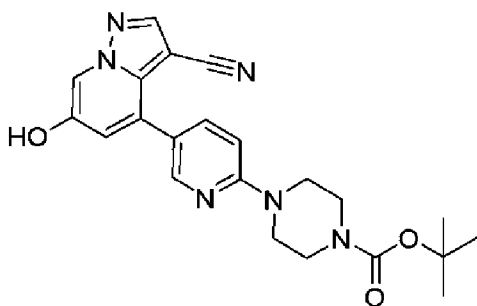
[00672] Промежуточное соединение P12



[00673] 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00674] К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P11; 1500 мг, 5,951 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AlCl_3 (2380 мг, 17,85 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь гасили с помощью $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ в THF (100 мл), затем перемешивали в течение ночи и затем фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (963 мг, 68% выход). MS (apci) $m/z=238,0$ (M-H).

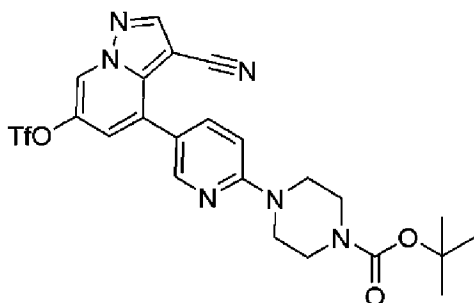
[00675] Промежуточное соединение P13



[00676] третбутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат

[00677] В толстостенной пробирке, раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P12; 419 мг, 1,76 ммоль) в диоксане (30 мл) обрабатывали третбутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилатом (824 мг, 2,12 ммоль), 2 М водным раствором Na_2CO_3 (1764 мкл, 3,53 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20,4 мг, 0,0176 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут и затем перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и солевым раствором (2 мл), и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали через бумагу PS и затем концентрировали под вакуумом с получением неочищенного названного соединения, которое использовали без дополнительной очистки. MS (apci) $m/z=421,1$ (M+H).

[00678] Промежуточное соединение P14

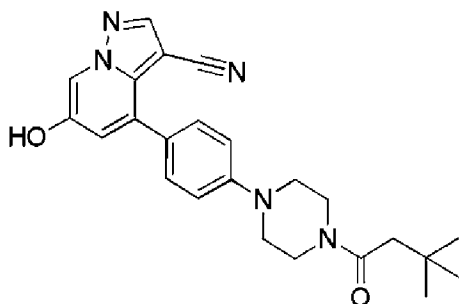


[00679] третбутил 4-(5-(3-циано-6-((трифторметил)-сульфонил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[00680] Третбутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]-

пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение P13; 750 мг, 1,78 ммоль), DIEA (1553 мкл, 8,92 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (828 мг, 2,32 ммоль) объединяли в THF (20 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (723 мг, 73% выход). MS (apci) m/z=553,1 (M+H).

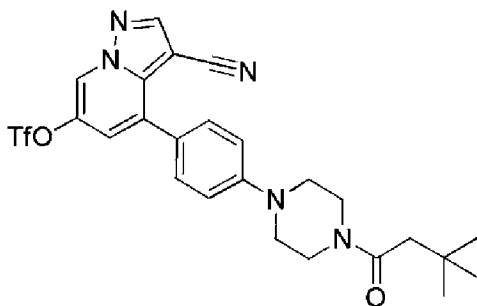
[00681] Промежуточное соединение P15



[00682] 4-(4-(4-(3,3-Диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-фенил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00683] В толстостенной пробирке, раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, (промежуточного соединения P12; 500 мг, 2,10 ммоль) в диоксане (10 мл) обрабатывали 3,3-диметил-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бутан-1-оном (промежуточным соединением R11; 974 мг, 2,52 ммоль), 2 М водным раствором Na₂CO₃ (2100 мкл, 4,20 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (24,3 мг, 0,0210 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, затем нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой и солевым раствором (по 2 мл каждого) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали через бумагу PS, затем концентрировали под вакуумом с получением неочищенного названного соединения, которое использовали без дополнительной очистки (510 мг, 58% выход). MS (apci), m/z=419,1 (M+H).

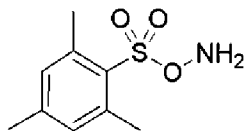
[00684] Промежуточное соединение P16



[00685] 3-циано-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил трифторметансульфонат

[00686] К суспензии 4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)-пиперазин-1-ил)фенил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P15; 510 мг, 1,22 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DIEA (439 мкл, 2,44 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (480 мг, 1,34 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (611 мг, 91% выход).

[00687] Промежуточное соединение R1



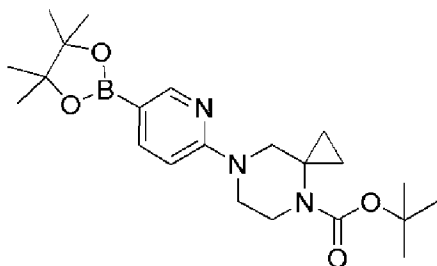
[00688] O-(мезитилсульфонил)гидроксиламин

[00689] Стадия 1. Получение третбутил (мезитилсульфонил)-оксикарбамата. К раствору 2,4,6-триметилбензол-1-сульфонил-хлорида (10,0 г, 45,72 ммоль) и третбутилгидроксикарбамата (6,088 г, 45,72 ммоль) в МТВЕ (100 мл) при 0°C добавляли по каплям TEA (14,46 мл, 48,01 ммоль) при перемешивании. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение еще 30 минут и затем подогревали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь затем разбавляли водой (100 мл), доводили величину pH до 4 водным 1 N раствором HCl. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением названного соединения в начале в виде желтоватого масла, которое после сушки в течение ночи под глубоким вакуумом становилось белым твердым веществом

(12,89 г, 89% выход). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,66 (уш.с, 1H), 6,98 (с, 2H), 2,67 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

[00690] Стадия 2. Получение О-(мезитилсульфонил)-гидроксиламина (промежуточного соединения R1, MSH). К TFA (117 мл, 1521 ммоль) при 0°C медленно добавляли третбутил (мезитилсульфонил)оксикарбамат (39,0 г, 124 ммоль) на протяжении 25 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов и затем гасили путем последовательного добавления измельченного льда (5 × приблизительно 200 мл) и воды (2 × 125 мл). Полученную вязкую суспензию интенсивно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут. Не допуская высыхания осадка на фильтре, твердые вещества осторожно собирали фильтрацией под вакуумом, затем споласкивали водой (4 л) до тех пор, пока фильтрат не достигал pH 6 (предостережение: существует риск взрыва сухого соединения при температуре окружающей среды). Влажный осадок на фильтре растворяли в DCM (150 мл), и полученный двухфазный раствор разделяли. DCM слой сушили над MgSO_4 в течение 30 минут и затем фильтровали и споласкивали с помощью DCM (420 мл) с получением названного соединения в виде 0,22 М раствора в DCM.

[00691] Промежуточное соединение R2



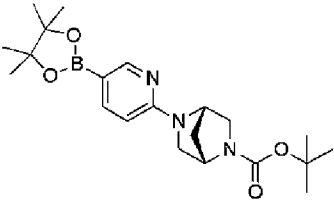
[00692] третбутил 7-(5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) -4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат

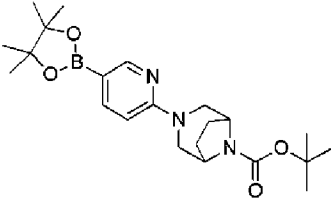
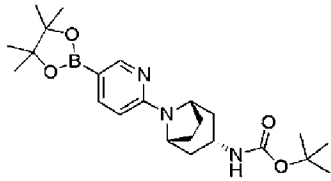
[00693] Раствор третбутил 4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (177 мг, 0,835 ммоль) и 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридина (100 мг, 0,418 ммоль) в DMSO (1,4 мл) нагревали до 150°C в толстостенной пробирке в течение ночи. После охлаждения до температуры

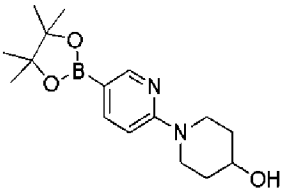
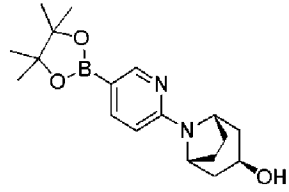
окружающей среды, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали солевым раствором (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (91 мг, 53% выход). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,51 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,32 (с, 12H), 1,00 (м, 2H), 0,88 (м, 2H).

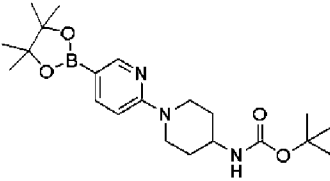
[00694] Промежуточные соединения боролана, приведенные в таблице А, получали методом, применяемым для синтеза промежуточного соединения R2, используя соответствующие исходные материалы.

Таблица А

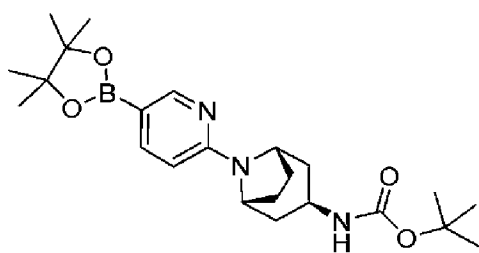
Проме- жуточное соединени е	Структура	Название	Спектральные данные
R3		третбутил (1S,4S)-5-(5-(4,4,5,5- тетраметил-1,3,2- диоксaborолан-2- ил) пиридин-2-ил)- 2,5-диазабицикло- [2,2,1]гептан-2- карбоксилат	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,50 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 6,29 (д, 1H), 4,98 (уш.с, 0,6H), 4,88 (уш.с, 0,4H), 4,67 (с, 0,6H), 4,52 (с, 0,4H), 3,35- 3,55 (м, 4H), 1,93 (д, 2H), 1,46 (с, 4H), 1,41 (с, 5H), 1,32 (с, 12H).

R4		третбутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил) пиридин-2-ил) - 3,8-дизабикло-[3,2,1]октан-8-карбоксилат	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,53 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 6,52 (д, 1H), 4,35 (уш.м, 2H), 3,99 (уш. м, 2H), 3,11 (уш.м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,32 (с, 12H) .
R5		третбутил ((1R,3S,5S)-8-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил) пиридин-2-ил) - 8-азабикло-[3,2,1]октан-3-ил) карбамат	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,53 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 6,59 (д, 1H), 4,57 (м, 2H), 4,07-4,20 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,89 (м, 4H), 1,50 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,32 (с, 12H) .

R6		1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) - пиперидин-4-ол	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,53 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 6,59 (д, 1H), 4,57 (м, 2H), 4,07-4,20 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,89 (м, 4H), 1,50 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,32 (с, 12H).
R7		(1R,3r,5S)-8-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) - 8-азабицикло-[3,2,1]октан-3-ол	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,53 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 6,48 (д, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,04 (с, 1H), 2,31 (м, 2H), 2,18 (дт, 2H), 2,06 (м, 1H), 1,69 (д, 2H), 1,31 (с, 12H).

R8		третбутил (1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил) пиридин-2-ил) - пиперидин-4-ил) - карбамат	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,52 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 4,46 (уш.с, 1H), 4,30 (м, 2H), 3,71 (уш.с, 1H), 3,01 (т, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,38 (м, 2H), 1,32 (с, 12H).
----	---	--	---

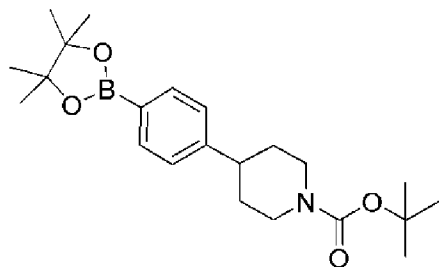
[00695] Промежуточное соединение R9



[00696] третбутил ((1R,3r,5S)-8-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил) пиридин-2-ил) -8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат

[00697] Раствор третбутил (1R,3r,5S)-8-азабицикло-[3,2,1]октан-3-илкарбамата (378 мг, 1,67 ммоль) и 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридина (200 мг, 0,835 ммоль) в DMSO (3 мл) перемешивали при 150°C в толстостенной пробирке в течение 3 дней. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакцию смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную суспензию фильтровали, споласкивали водой и сушили под вакуумом с получением названного соединения (228 мг, 64% выход). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,53 (дд, 1H), 7,79 (дд, 1H), 6,48 (д, 1H), 4,96 (уш.с, 1H), 4,55 (уш.с, 2H), 3,75 (уш.с, 1H), 2,14-2,27 (м, 4H), 2,01 (м, 2H), 1,67 (д, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,32 (с, 12H).

[00698] Промежуточное соединение R10



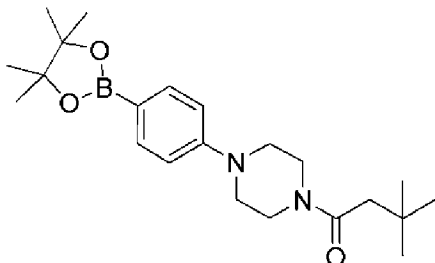
[00699] третбутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат

[00700] Стадия 1. Получение третбутил 4-(4-бромфенил)-пиперидин-1-карбоксилата. При температуре окружающей среды, суспензию 4-(4-бромфенил)пиперидина (1000 мг, 4,164 ммоль) в DCM (20 мл) обрабатывали DIEA (1451 мкл, 8,328 ммоль) затем Вос-ангидридом (1064 мкл, 4,581 ммоль), и затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и затем экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (1363 мг, 96% выход). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,42 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 4,24 (м, 2H), 2,79 (дт, 2H), 2,61 (тт, 1H), 1,79 (м, 2H), 1,58 (квд, 2H), 1,48 (с, 9H).

[00701] Стадия 2. Получение третбутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата. В толстостенной пробирке, раствор третбутил 4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилата (1363 мг, 4,006 ммоль) в диоксане обрабатывали бис(пинаколато)дибором (1526 мг, 6,009 ммоль), KOAc (1179 мг, 12,02 ммоль) и $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (327,1 мг, 0,4006 ммоль). Смесь продували азотом в течение 1 минуты и затем герметизировали и нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли смесью EtOAc (75 мл)/вода (50 мл)/солевой раствор (25 мл), и полученную эмульсию фильтровали через целит® и споласкивали с помощью EtOAc. Двухфазный фильтрат разделяли, и органическую фазу промывали солевым раствором и затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный

остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (1437 мг, 93% выход). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,76 (д, 2H), 7,22 (м, 2H), 4,24 (д, 2H), 2,79 (дт, 2H), 2,65 (тт, 1H), 1,81 (м, 2H), 1,63 (дкв, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,33 (с, 12H).

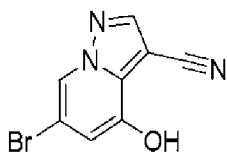
[00702] Промежуточное соединение R11



[00703] 3,3-диметил-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)бутан-1-он

[00704] К смеси 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазина (850 мг, 2,95 ммоль) и ТЕА (1233 мкл, 8,85 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 3,3-диметилбутаноилхлорид (486 мкл, 3,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем гасили MeOH (1 мл), концентрировали под вакуумом, помещали в воду (5 мл) и подвергали ультразвуковому воздействию. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (2 мл) и гексанами (3 × 5 мл) с получением названного соединения (938 мг, 82% выход).

[00705] Промежуточное соединение P17

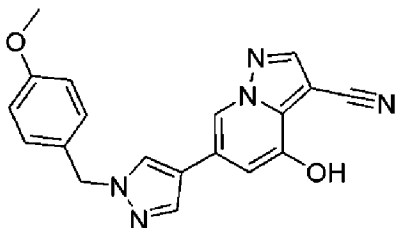


[00706] 6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00707] При комнатной температуре раствор 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P4; 0,200 г, 0,793 ммоль) в DCE (7,93 мл) обрабатывали с помощью AlCl_3 (0,529 г, 3,97 ммоль), затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до

комнатной температуры, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-75% EtOAc/гексаны в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (78,6 мг, 42% выход). MS (apci) $m/z=237,9$ (M+H).

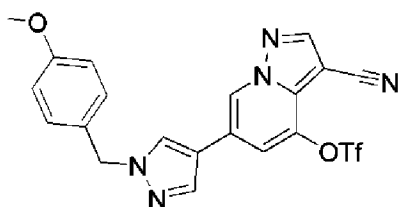
[00708] Промежуточное соединение P18



[00709] 4-гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00710] При комнатной температуре раствор 6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P17; 1,00 г, 4,20 ммоль) в диоксане (42,0 мл) обрабатывали 1-(4-метоксибензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (1,98 г, 6,30 ммоль) и 2 М водным раствором K_2CO_3 (4,20 мл, 8,402 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали XPhos (0,401 г, 0,842 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,192 г, 0,210 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут, герметизировали и перемешивали в течение ночи при 80°C . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле (Biotage Isolera, 80 г, Isco RediSep, 0-10% MeOH в DCM в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (1,06 г, 73% выход).

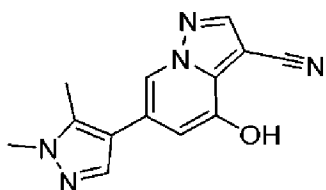
[00711] Промежуточное соединение P19



[00712] 3-циано-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфонат

[00713] При комнатной температуре раствор 4-гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P18; 1,057 г, 3,061 ммоль) в DCM (15,3 мл) обрабатывали 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамидом (2,187 г, 6,121 ммоль) и DIEA (1,6 мл, 9,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и затем гасили водой. Полученную двухфазную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% DCM/EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (958 мг, 66% выход).

[00714] Промежуточное соединение P20

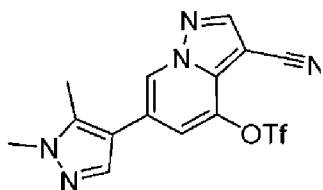


[00715] 6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00716] При комнатной температуре раствор 6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P17; 0,250 г, 1,05 ммоль) в диоксане (10,5 мл) обрабатывали пинаколовым эфиром 1,5-диметил-1H-пиразол-4-бороновой кислоты (0,350 г, 1,58 ммоль) и 2М водным раствором K_2CO_3 (1,10 мл, 2,10 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали XPhos (0,100 г, 0,210 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0481 г, 0,0525 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут, герметизировали, и перемешивали в течение ночи

при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному материалу добавляли 1:1 DCM и гексаны, и твердые вещества фильтровали с получением названного соединения (0,135 г, 51% выход). MS (apci) m/z=254,1 (M+H).

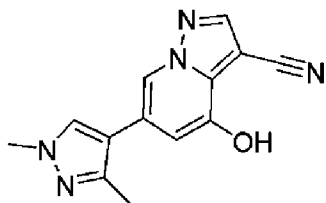
[00717] Промежуточное соединение P21



[00718] 3-циано-6-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфонат

[00719] При комнатной температуре раствор 6-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P20; 0,135 г, 0,533 ммоль) в DCM (2,67 мл) обрабатывали 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)-сульфонил)метансульфонамидом (0,209 г, 0,586 ммоль) и DIEA (0,186 мл, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили водой. Полученную двухфазную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% DCM/EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (125 мг, 61% выход). MS (apci) m/z=386,0 (M+H).

[00720] Промежуточное соединение P22

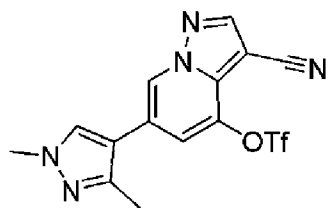


[00721] 6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00722] При комнатной температуре раствор 6-бром-4-

гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P17; 0,250 г, 1,05 ммоль) в диоксане (10,5 мл) обрабатывали пинаколовым эфиром 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-бороновой кислоты (0,350 г, 1,58 ммоль) и 2 М водным раствором K_2CO_3 (1,10 мл, 2,10 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали XPhos (0,100 г, 0,210 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0481 г, 0,0525 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут, герметизировали и перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли водой, и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному материалу добавляли смесь 1:1 DCM и гексанов, и твердые вещества фильтровали с получением названного соединения (0,192 г, 72% выход). MS (apci) $m/z=254,1$ (M+H).

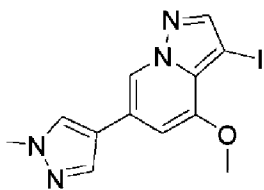
[00723] Промежуточное соединение P23



[00724] 3-циано-6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфонат

[00725] При комнатной температуре раствор 6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P22; 0,192 г, 0,757 ммоль) в DCM (3,79 мл) обрабатывали 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)-сульфонил)метансульфонамидом (0,298 г, 0,833 ммоль) и DIEA (0,264 мл, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили водой. Полученную двухфазную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% DCM/EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (189 мг, 65% выход). MS (apci) $m/z=386,0$ (M+H).

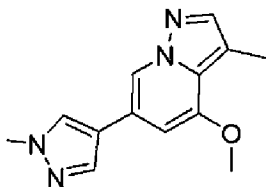
[00726] Промежуточное соединение P24



[00727] 3-йод-4-метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а]пиридин

[00728] При комнатной температуре раствор 4-метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P7, стадия 1; 1,90 г, 8,32 ммоль) и PPTS (0,209 г, 0,832 ммоль) в DCM (20 мл) обрабатывали с помощью NIS (1,97 г, 8,74 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 2 N водным раствором NaOH. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гексанах в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2,4 г, 81% выход). MS (apci) m/z=355,0 (M+H).

[00729] Промежуточное соединение P25

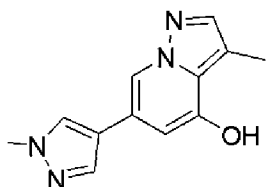


[00730] 4-метокси-3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а]пиридин

[00731] Смесь 3-йод-4-метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P24; 2,4 г, 6,78 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (2,84 мл, 20,3 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,553 г, 0,678 ммоль) и K₂CO₃ (4,68 г, 33,9 ммоль) в DMF (67,8 мл) продували аргоном, затем герметизировали и перемешивали в течение 18 часов при 100°C. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 50-100% EtOAc в гексанах в качестве градиентного элюента) и затем методом ВЭЖХ с обращенной фазой (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (500 мг, 31% выход). MS (apci) $m/z=243,1$ (M+H).

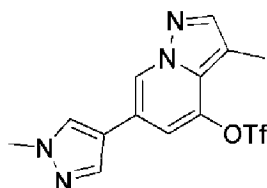
[00732] Промежуточное соединение P26



[00733] 3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ол

[00734] При комнатной температуре раствор 4-метокси-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P25; 500 мг, 2,06 ммоль) в DCE (20,6 мл) обрабатывали с помощью $AlCl_3$ (1,38 г, 10,3 ммоль), затем перемешивали в течение 2 часов при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью 20% iPrOH в DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (390 мг, 83% выход). MS (apci) $m/z=229,1$ (M+H).

[00735] Промежуточное соединение P27

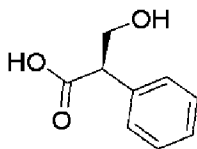


[00736] 3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфонат

[00737] При комнатной температуре раствор 3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ола (промежуточного соединения P26; 0,390 г, 1,71 ммоль) в DCM (17,1 мл) обрабатывали DIEA (0,613 мл, 3,42 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамидом (0,671 г, 1,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 дней при

комнатной температуре. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (25-75% EtOAc/гексаны в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (400 мг, 65% выход). MS (apci) $m/z=361,0$ (M+H).

[00738] Промежуточное соединение R12



[00739] (R)-3-гидрокси-2-фенилпропановая кислота

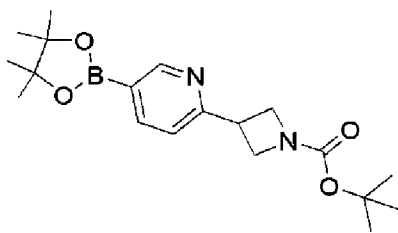
[00740] Стадия 1. Получение (S)-4-бензил-3-(2-фенилацетил)оксазолидин-2-она. Раствор (S)-(-)-4-бензил-2-оксазолидинона (1,34 г, 7,57 ммоль) в THF (100 мл) охлаждали до -78°C , затем обрабатывали 1,0 М бис(триметилсилил)амида лития в THF (7,95 мл, 7,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C , затем перемешивали 16 часов при комнатной температуре, затем гасили водой. Полученную двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-60% гексаны-EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (1,55 г, 69% выход). MS (apci) $m/z=252$ [(M-CO₂)+1].

[00741] Стадия 2. Получение (S)-4-бензил-3-((R)-3-гидрокси-2-фенилпропаноил)оксазолидин-2-она. При комнатной температуре раствор (S)-4-бензил-3-(2-фенилацетил)оксазолидин-2-она (стадия 1; 1,55 г, 5,25 ммоль) в DCM (50 мл) продували N_2 , затем охлаждали до 0°C . Полученный дегазированный раствор обрабатывали хлоридом титана(IV) (0,604 мл, 5,51 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут при 0°C , затем обрабатывали DIEA (1,01 мл, 5,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C , затем обрабатывали последовательно 0,60 М 1,3,5-триэсана в DCM (10 мл, 6,04 ммоль) и дополнительным количеством хлорида титана(IV) (0,604 мл, 5,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в

течение еще 4 часов при 0°C, затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Полученную двухфазную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой, затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% DCM-ацетон в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (1,22 г, 71% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,34-7,23 (м, 1H), 5,20-5,14 (м, 2H), 4,74-4,70 (м, 1H), 4,28-4,24 (т, 1H), 4,16-4,08 (м, 2H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,06-2,96 (м, 2H).

[00742] Стадия 3. Получение (R)-3-гидрокси-2-фенилпропановой кислоты. Холодный (0°C) раствор (S)-4-бензил-3-((R)-3-гидрокси-2-фенилпропаноил)оксазолидин-2-она (стадия 2; 1,22 г, 3,75 ммоль) в THF (40 мл) обрабатывали последовательно 30% (по массе) водным раствором H_2O_2 (3,60 мл, 37,5 ммоль) и 2 М водным раствором LiOH (3,75 мл, 7,50 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 2 М водным раствором KOH (3,75 мл, 7,50 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь обрабатывали 1 М водным раствором Na_2SO_3 (5 мл), затем концентрировали под вакуумом с удалением летучих органических соединений. Полученный водный остаток разбавляли с помощью Et_2O и промывали 1 М водным раствором NaOH. Водные экстракты подкисляли до pH 2, используя 4 М водный раствор HCl, и экстрагировали смесью 4:1 DCM/iPrOH. Объединенные DCM/iPrOH экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (355,6 мг, 57% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,34 (с, 1H), 7,34-7,23 (м, 5H), 3,93-3,89 (т, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H).

[00743] Промежуточное соединение R13



[00744] третбутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат

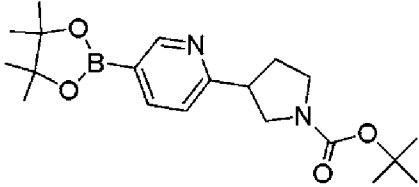
[00745] Стадия 1. Получение третбутил 3-(5-бромпиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата. При комнатной температуре суспензию цинковой пыли (<10 мкм, 98+ %; 0,353 г, 5,40 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали 1,2-дибромэтаном (0,0310 мл, 0,360 ммоль) и хлортриметилсиланом (0,0457 мл, 0,360 ммоль), затем перемешивали в течение 15 минут при 60°C. Полученную смесь обрабатывали раствором третбутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (1,02 г, 3,60 ммоль) в DMA (10 мл) и перемешивали в течение еще 15 минут при 60°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали 2,5-дибромпиридином (0,896 г, 3,78 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,147 г, 0,180 ммоль) и CuI (0,0343 г, 0,180 ммоль), продували аргоном, герметизировали и перемешивали 16 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и водой, и затем фильтровали. Фильтрат разбавляли дополнительным количеством EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-70% гексаны-EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (357,6 мг, 32% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72-8,71 (м, 1H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,96-3,87 (м, 3H), 1,39 (с, 9H).

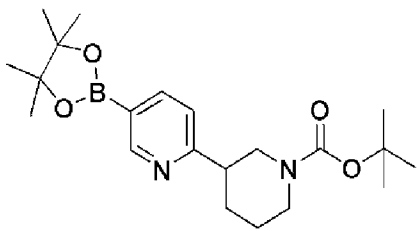
[00746] Стадия 2. Получение третбутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата. При комнатной температуре раствор третбутил 3-(5-бромпиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (стадия 1; 153,5 мг, 0,4901 ммоль) в диоксане (4,9 мл) обрабатывали

бис(пинаколато)дибором (136,9 мг, 0,5391 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40,02 мг, 0,04901 ммоль) и $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ (144,3 мг, 1,470 ммоль). Полученную смесь продували аргоном, герметизировали и перемешивали 16 часов при 100°C , затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (176,0 мг, 99,7% выход). MS (apci) $m/z=279,1$; $(\text{M}(\text{BOH})+1)$.

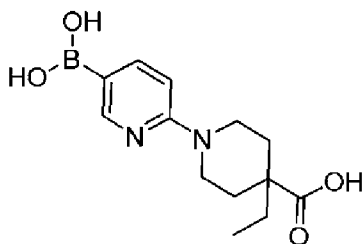
[00747] Соединения в таблице DD получали в соответствии с методом, описанным для промежуточного соединения R13, заменяя третбутил 3-йодазетидин-1-карбоксилат соответствующим алкилйодидом на стадии 1. Ход реакций постоянно контролировали методом LCMS, и соответствующим образом корректировали время проведения реакций. Продукты очищали таким же образом, как промежуточное соединение R13, используя при хроматографии соответствующий градиентный элюент, с получением очищенных названных соединений.

Таблица DD

Проме- жуточное соеди- нение	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
R14		третбутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) - пирролидин-1-карбоксилат	293,1

R15		третбутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил) пиридин-2-ил) - пиперидин-1-карбоксилат	388,1
-----	---	--	-------

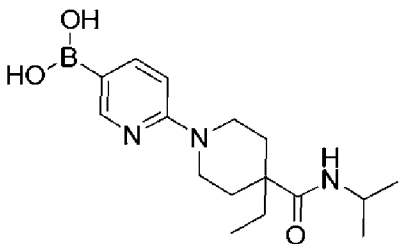
[00748] Промежуточное соединение R16



[00749] 1-(5-боронопиридин-2-ил)-4-этилпиперидин-4-карбоновая кислота

[00750] При комнатной температуре раствор 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридина (2,0 г, 9,0 ммоль) в DMSO (18 мл) обрабатывали 4-этилпиперидин-4-карбоновой кислотой (4,7 г, 30 ммоль) и K_2CO_3 (5,0 г, 36 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли водой, и полученную смесь экстрагировали 20% MeOH/DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения, содержащего примеси (4,2 г, количественный выход). Материал использовали без дополнительной очистки. MS (apci) $m/z=279,1$ (M+H).

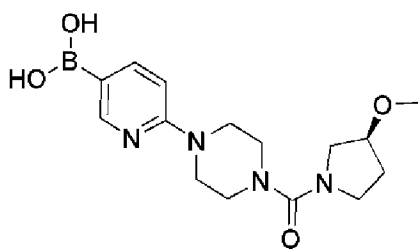
[00751] Промежуточное соединение R17



[00752] (6-(4-этил-4-(изопропилкарбамоил) пиперидин-1-ил) - пиридин-3-ил) бороновая кислота

[00753] При комнатной температуре раствор 1-(5-боронопиридин-2-ил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (промежуточного соединения R16; 2,45 г, 8,81 ммоль) в DMA (35,2 мл) обрабатывали DIEA (8,44 мл, 48,5 ммоль), пропан-2-амином (2,25 мл, 26,4 ммоль) и HATU (8,37 г, 22,0 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 20% MeOH/DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (0-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (1,0 г, 36% выход). MS (apci) m/z=320,2 (M+H).

[00754] Промежуточное соединение R18

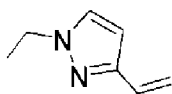


[00755] (S)-(6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновая кислота

[00756] При комнатной температуре раствор (6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (1,5 г, 7,25 ммоль) в DMA (36,2 мл) обрабатывали DIEA (5,05 мл, 29,0 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре и затем обрабатывали 4-нитрофенилкарбонохлоридом (2,92 г, 14,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли DIEA (5 мл, 29,0 ммоль) и (S)-3-метоксипирролидин (3,66 г, 36,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 20% MeOH/DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (0-40% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением

названного соединения (1,0 г, 41% выход). MS (apci) $m/z=335,1$ (M+H).

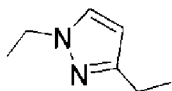
[00757] Промежуточное соединение R19



[00758] 1-этил-3-винил-1H-пиразол

[00759] При комнатной температуре раствор 1-этил-3-йодпиразола (2,52 г, 11,4 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (100 мл) обрабатывали винилтрифторборатом калия (1,67 г, 12,5 ммоль), XPhos (0,107 г, 0,225 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0516 г, 0,0563 ммоль), затем продували аргоном, герметизировали и перемешивали 16 часов при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью DCM и фильтровали. Фильтрат разбавляли дополнительным количеством DCM и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-70% гексаны-EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (689,1 мг, 50% выход). MS (apci) $m/z=123,1$ (M+H).

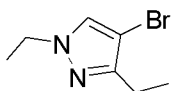
[00760] Промежуточное соединение R20



[00761] 1,3-диэтил-1H-пиразол

[00762] При комнатной температуре раствор 1-этил-3-винил-1H-пиразола (промежуточного соединения R19; 689,1 мг, 5,641 ммоль) в MeOH (28 мл) обрабатывали 10% Pd/C (600,3 мг, 0,2820 ммоль). Полученную смесь продували N_2 и затем H_2 в течение нескольких минут, затем перемешивали в атмосфере H_2 в течение 16 часов при температуре и давлении окружающей среды. Полученную смесь фильтровали через бумагу GF/F, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (453,3 мг, 65% выход). MS (apci) $m/z=125,2$ (M+H).

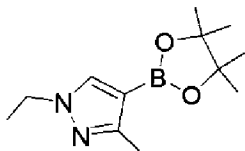
[00763] Промежуточное соединение R21



[00764] 4-бром-1,3-диэтил-1H-пиразол

[00765] При комнатной температуре раствор 1,3-диэтил-1H-пиразола (промежуточного соединения R20; 390,2 мг, 3,142 ммоль) в ACN (30 мл) обрабатывали NBS (559,2 мг, 3,142 ммоль), затем перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% гексаны-EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (418,2 мг, 66% выход). MS (apci) m/z =203,0 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,86 (с, 1H), 4,07-4,01 (кв, 2H), 2,52-2,47 (кв, 2H), 1,34-1,30 (т, 3H), 1,16-1,12 (т, 3H).

[00766] Промежуточное соединение R22



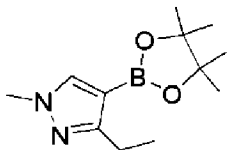
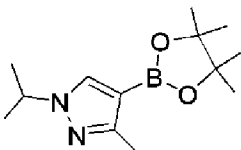
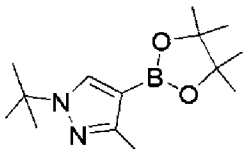
[00767] 1-этил-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

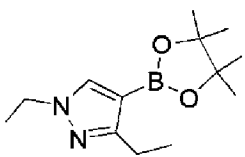
[00768] При температуре -78°C раствор 4-бром-1-этил-3-метил-1H-пиразола (404,4 мг, 2,139 ммоль) в THF (21 мл) обрабатывали по каплям 2,5 М n-BuLi в гексанах (1198 мкл, 2,995 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C , затем обрабатывали 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (916,4 мкл, 4,492 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем обрабатывали насыщенным раствором NH_4Cl . Двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-70% гексаны-EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (324,5 мг, 64% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,77 (с, 1H), 4,05-3,99 (кв, 2H), 2,21 (с,

3H), 1,33-1,29 (т, 3H), 1,23 (с, 12H).

[00769] Соединения в таблице ЕЕ получали в соответствии с методом, описанным для промежуточного соединения R22, заменяя 4-бром-1-этил-3-метил-1H-пиразол на соответствующий выпускаемый промышленностью бромпиразол (за исключением тех случаев, где указано иначе). Ход реакций постоянно контролировали методом LCMS, и соответствующим образом корректировали время проведения реакций. Продукты очищали таким же образом, как промежуточное соединение R22, используя при хроматографии соответствующий градиентный элюент, с получением очищенных названных соединений.

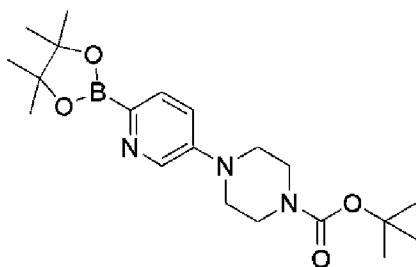
Таблица ЕЕ

Проме- жуточное соеди- нение	Структура	Химическое название	Спектральные данные
R23		3-этил-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,53 (с, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 2,76 (кв, 2 H), 1,28 (с, 12 H), 1,22 (т, 3 H)
R24		1-изопропил-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол	MS (apci) m/z =251,2 (M+H)
R25		1-(третбутил)-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол	MS (apci) m/z =265,2 (M+H)

R26*		1,3-диэтил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразол	MS (apci) m/z=251,2 (M+H)
------	---	---	------------------------------

* получено из промежуточного соединения R21

[00770] Промежуточное соединение R27

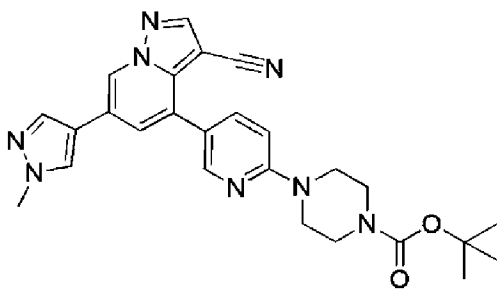


[00771] третбутил 4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[00772] При комнатной температуре раствор третбутил 4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,336 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали бис(пинаколато)дибором (93,8 мг, 0,369 ммоль), Pd(OAc)₂ (9,05 мг, 0,0403 ммоль), X-Phos (28,8 мг, 0,0604 ммоль) и KOAc (98,9 мг, 1,01 ммоль). Полученную смесь продували аргоном, герметизировали и перемешивали в течение ночи при 90°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки, предполагая количественный выход. MS (apci) m/z=208 (M(B(OH)₂-BOC).

Примеры получения соединений

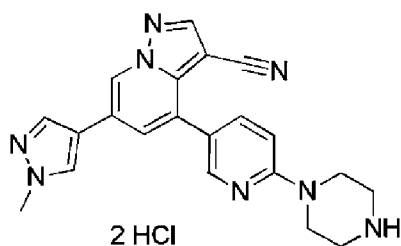
[00773] Пример 1



[00774] третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

[00775] К смеси 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила трифторметансульфоната (промежуточного соединения P5; 10,0 г, 26,9 ммоль) и третбутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (12,6 г, 32,3 ммоль) в диоксане (250 мл) добавляли 2 М водный раствор Na_2CO_3 (14,3 г, 135 ммоль), и реакционную смесь продували азотом в течение 15 минут, затем вводили $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,23 г, 1,35 ммоль) и X-Phos (2,57 г, 5,39 ммоль). Смесь продували азотом в течение еще 5 минут и затем нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь выливали в H_2O (1,5 л) и перемешивали в течение 2 часов. Полученную суспензию фильтровали и споласкивали последовательно H_2O (3×200 мл), МТВЕ (4×100 мл) и гексанами (4×100 мл), получая названное соединение в виде твердого вещества после сушки под вакуумом в течение ночи (12 г, 92% выход). MS (apci) $m/z=485,2$ (M+H).

[00776] Пример 2

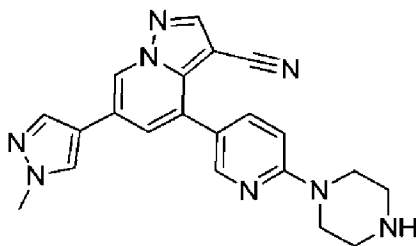


[00777] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил дигидрохлорид

[00778] К раствору третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 1, 12,0 г, 24,77 ммоль) в MeOH (12 мл) и DCM (50 мл) добавляли HCl (5-6М в iPrOH, 49,53 мл, 247,7 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 21 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH (50 мл) и DCM (50 мл). Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока анализ методом LCMS не указывал на то, что реакция закончилась. Реакционную смесь фильтровали, споласкивали с помощью Et_2O (5×50 мл) и затем сушили в течение 19 часов при 45°C в вакуумном шкафу с получением названного соединения (9,97

г, 88% выход). MS (apci) $m/z=385,1$ (M+H).

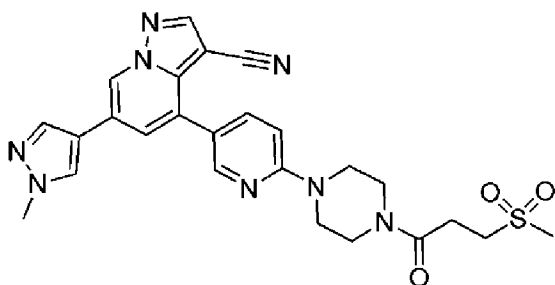
[00779] Пример 2а



[00780] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

[00781] К раствору третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 1, 1,26 г, 2,60 ммоль) в 20% MeOH/DCM (50 мл) добавляли 4 N HCl в диоксане (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи и затем обрабатывали водой и экстрагировали 20% MeOH/DCM (3 × 50 мл). После разделения фаз, объединенные органические экстракты и водный слой затем независимо обрабатывали. Водный слой обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , и полученную суспензию фильтровали под вакуумом и споласкивали водой и гексанами с получением названного соединения (600 мг). Объединенные органические экстракты из реакционной смеси промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением второй порции названного соединения (243 мг). Две порции продукта объединяли с получением названного соединения (843 мг, 84% выход). MS (apci) $m/z=385,1$ (M+H).

[00782] Пример 3

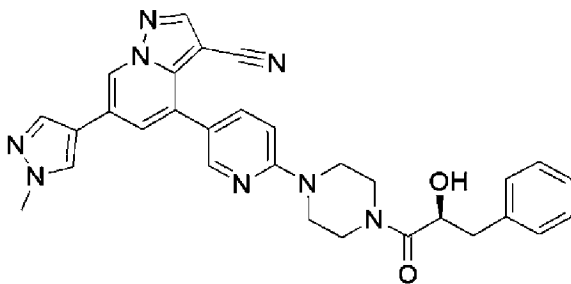


[00783] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-(метилсульфонил)пропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-

пиридин-3-карбонитрил

[00784] 3-(Метилсульфонил)пропановую кислоту (12 мг, 0,078 ммоль) и HATU (30 мг, 0,078 ммоль) растворяли в DMA (325 мкл) при температуре окружающей среды. Через 25 минут, добавляли одной порцией 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (Пример 2а, 25 мг, 0,065 ммоль), затем добавляли DIEA (34 мкл, 0,20 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды, полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества споласкивали последовательно ледяным MeOH (1 мл) и Et₂O (3 мл) с получением названного соединения (18 мг, 52% выход). MS (apci) m/z=519,0 (M+H).

[00785] Пример 4



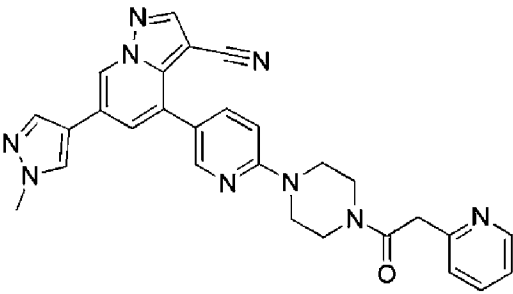
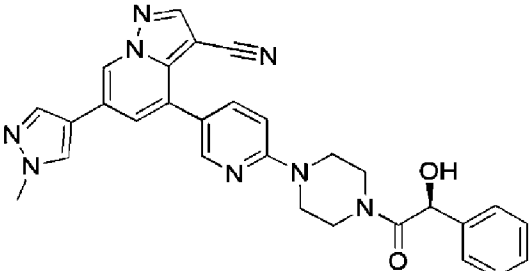
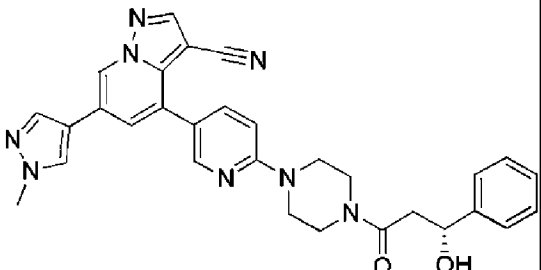
[00786] ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

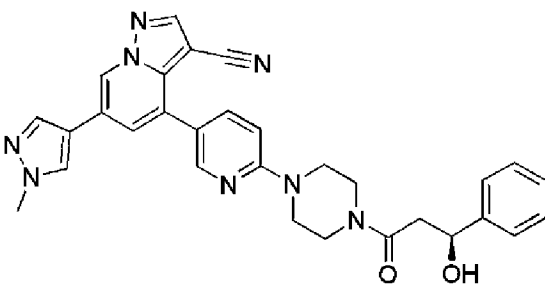
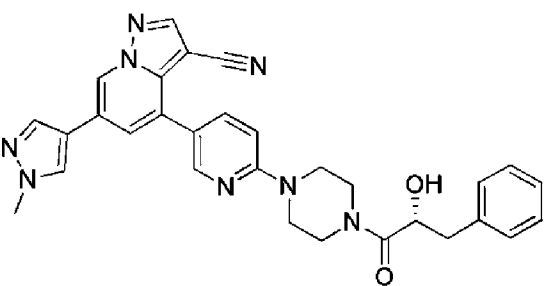
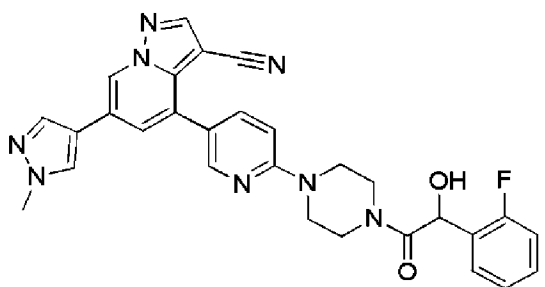
[00787] (S)-2-Гидрокси-3-фенилпропановую кислоту (8,18 мг, 0,0492 ммоль) и HATU (18,7 мг, 0,0492 ммоль) растворяли в DMA (164 мкл) при температуре окружающей среды. Через 25 минут, добавляли одной порцией 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (пример 2, 15 мг, 0,033 ммоль), затем DIEA (29 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-50% ACN/вода) с получением названного соединения (16,8 мг, 94% выход). MS (apci) m/z=533,1 (M+H).

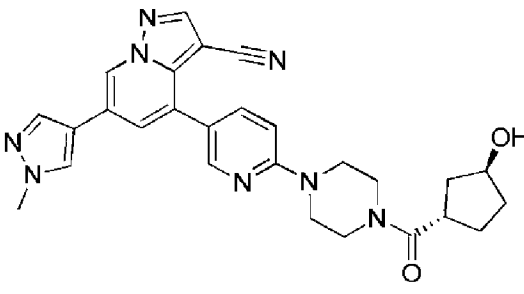
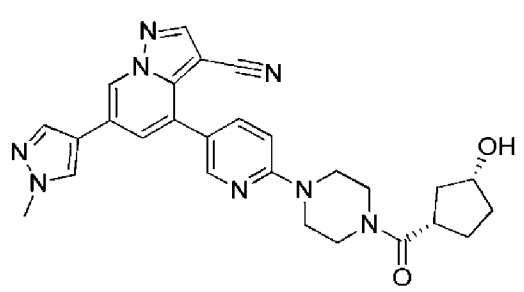
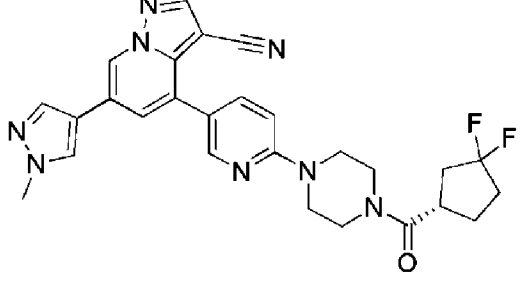
[00788] Соединения в таблице В получали таким же образом, как описано для синтезов в примерах 3 и 4, заменяя 3-(метилсульфонил)пропановую кислоту или (S)-2-гидрокси-3-

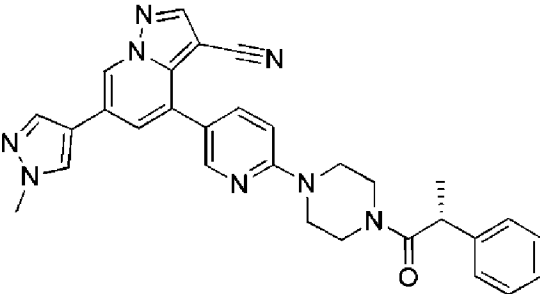
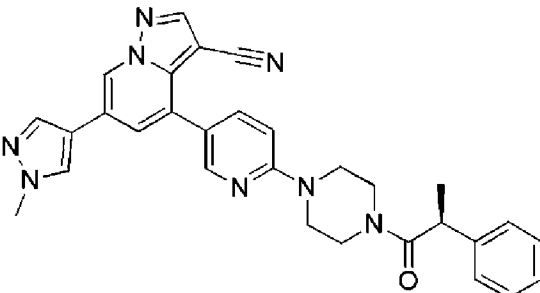
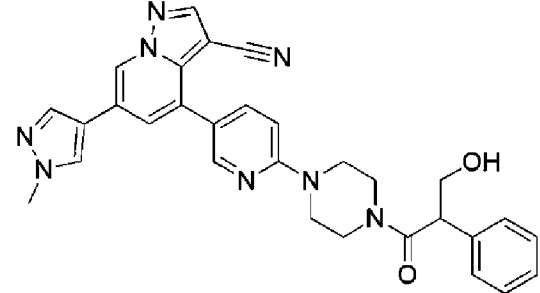
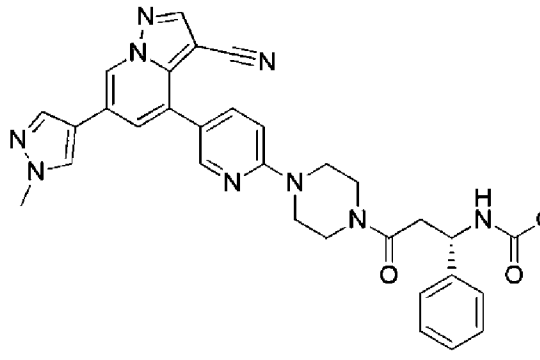
фенилпропановую кислоту на соответствующую кислоту, используемую в качестве исходного материала.

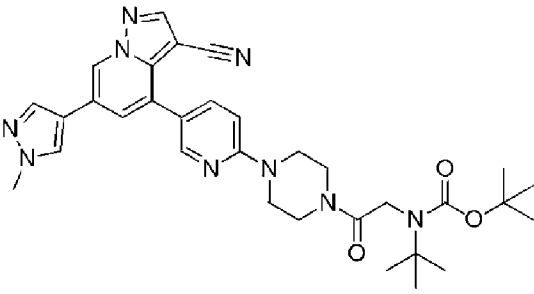
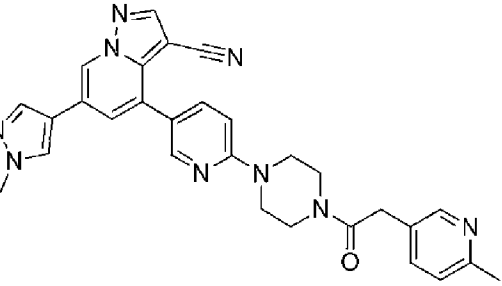
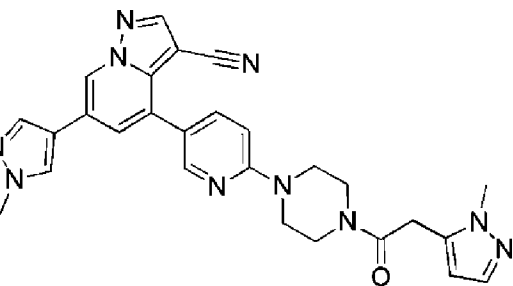
Таблица В

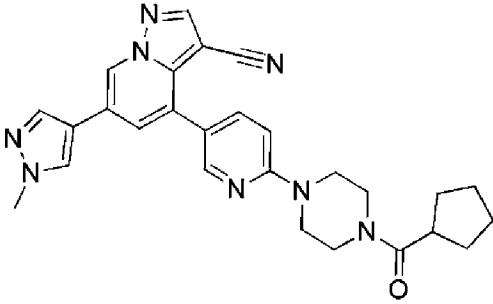
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (арсi) m/z
5		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-ил) ацетил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	504,1 (M+H)
6		(S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенил-ацетил) пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	519,1 (M+H)
7		(R)-4-(6-(4-(3-гидрокси-3-фенил-пропаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	533,1 (M+H)

8		(S)-4-(6-(4-(3-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	533,1 (M+H)
9		(R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	533,1 (M+H)
10		4-(6-(4-(2-(2-фторфенил)-2-гидроксиацетил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	537,2 (M+H)

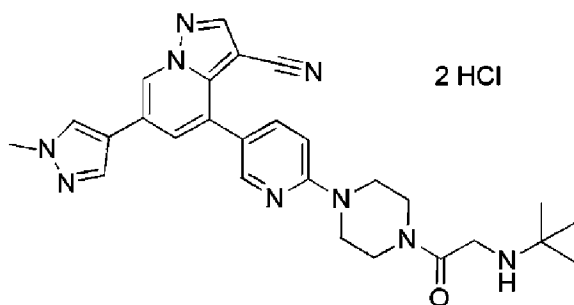
11		4-(6-(4-((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3- гидроксициклопентан- 1- карбонил) пиперазин- 1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1<i>H</i>- пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-<i>a</i>]- пиридин-3- карбонитрил	497,1 (<i>M</i>+<i>H</i>)
12		4-(6-(4-((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3- гидроксициклопентан- 1- карбонил) пиперазин- 1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1<i>H</i>- пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-<i>a</i>]- пиридин-3- карбонитрил	497,1 (<i>M</i>+<i>H</i>)
13		(<i>S</i>)-4-(6-(4-(3,3- дифторциклопентан-1- карбонил) пиперазин- 1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1<i>H</i>- пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-<i>a</i>]- пиридин-3- карбонитрил	517,1 (<i>M</i>+<i>H</i>)

14		(R)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-фенилпропаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	517,1 (M+H)
15		(S)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-фенилпропаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	517,2 (M+H)
16		4-(6-(4-(3-гидрокси-2-фенилпропаноил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	533,1 (M+H)
17		(S)-третбутил (3-(4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил)-3-оксо-1-фенилпропил) карбамат	632,1 (M+H)

18		третбутил третбутил (2- (4- (5- (3-циано-6- (1-метил- 1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4- ил) пиридин-2- ил) пиперазин-1-ил) - 2-оксоэтил) карбамат	598, 2 (M+H)
19		6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (2- (6-метил- пиридин-3- ил) ацетил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	518, 1 (M+H)
20		6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (2- (1-метил-1H- пиразол-5- ил) ацетил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3- ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	507, 1 (M+H)

21		4-(6-(4-(циклопентанкарбонил) (пиперазин-1-ил)- пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил)пиразоло[1,5-a]- пиридин-3- карбонитрил	481,2 (M+H)
----	---	--	----------------

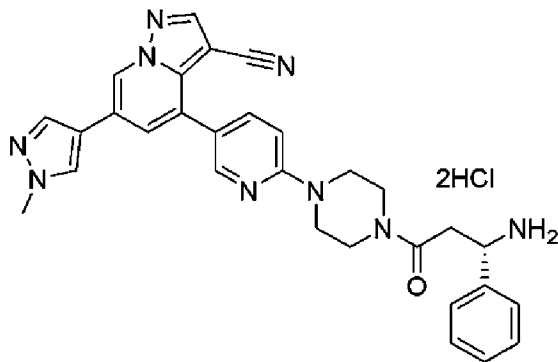
[00789] Пример 22



[00790] 4-(6-(4-(2-(третбутиламино)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил дигидрохлорид

[00791] К раствору третбутил(2-(4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата (пример 18, 10 мг, 0,017 ммоль) в DCM (0,1 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (167 мкл, 0,84 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (9 мг, 93% выход). MS (apci) m/z=498,2 (M+H).

[00792] Пример 23

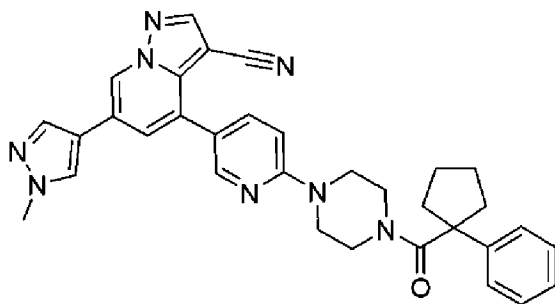


[00793] (S)-4-(6-(4-(3-амино-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-

ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[00794] К раствору (S)-третбутил (3-(4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-3-оксо-1-фенилпропил) карбамата (пример 17, 18 мг, 0,028 ммоль) в DCM (0,1 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (285 мкл, 1,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (17 мг, 98% выход). MS (apci) $m/z=532,2$ (M+H).

[00795] Пример 24



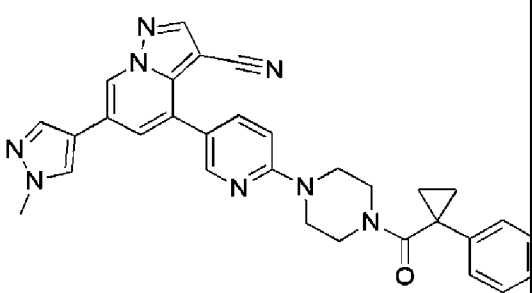
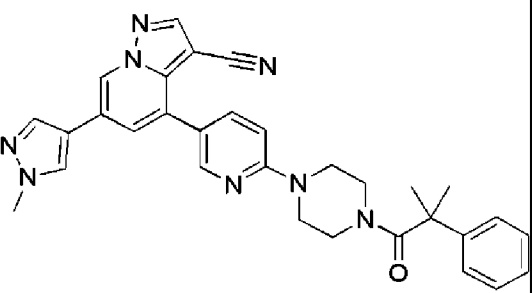
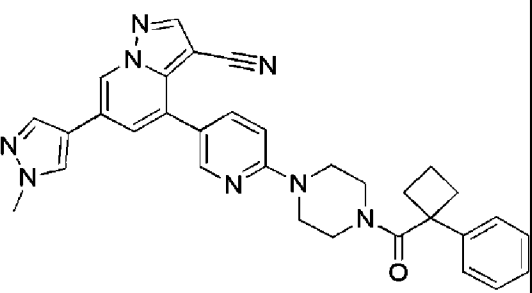
[00796] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-фенилциклопентанкарбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

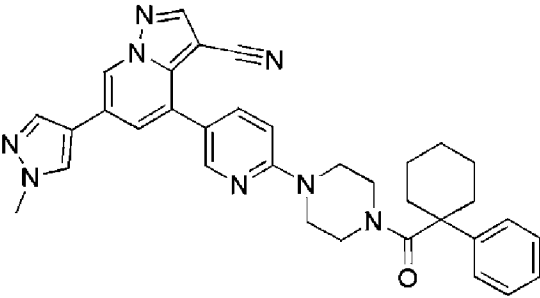
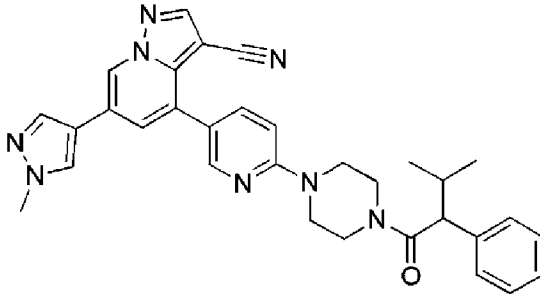
[00797] 1-Фенилциклопентанкарбоновую кислоту (12,5 мг, 0,0656 ммоль) и HATU (24,9 мг, 0,0656 ммоль) растворяли в DMA (273 мкл) при температуре окружающей среды, и реакционную смесь перемешивали в течение 25 минут, затем добавляли 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (25 мг, 0,0547 ммоль) и DIEA (47,6 мкл, 0,273 ммоль), каждый одной порцией. После перемешивания в течение ночи, полученную суспензию разбавляли с помощью EtOAc (0,5 мл) и фильтровали под вакуумом и споласкивали последовательно с помощью EtOAc (3 × 0,5 мл) и Et₂O (1 мл) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (21 мг, 68% выход). MS (apci) $m/z=557,2$ (M+H).

[00798] Соединения в таблице С получали в соответствии с методом, используемым для синтеза в примере 24, заменяя 1-фенилциклопентанкарбоновую кислоту на соответствующую кислоту,

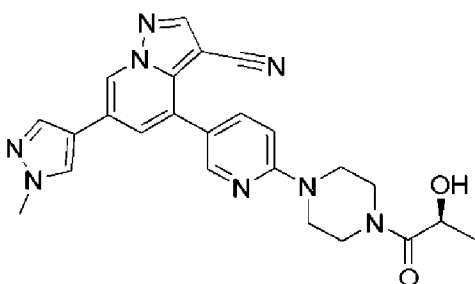
используемую в качестве исходного материала.

Таблица С

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
25		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-фенил-циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	529,1 (M+N)
26		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-метил-2-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	531,2 (M+N)
27		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-фенил-циклобутан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	543,2 (M+N)

28		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-фенилциклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	571,2 (M+H)
29		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-метил-2-фенилбутаноил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	545,2 (M+H)

[00799] Пример 30



[00800] (S)-4-(6-(4-(2-гидроксипропаноил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00801] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (0,030 г, 0,0780 ммоль) и L-(+)-молочной кислоты (0,00729 мл, 0,0975 ммоль) в DMF (2,60 мл) добавляли HATU (0,0386 г, 0,101 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при температуре окружающей среды и затем гасили водой (10 мл). Реакционную смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-7%

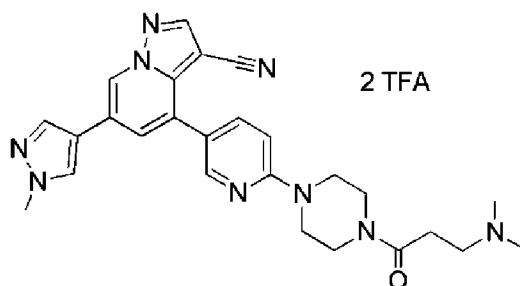
5% NH_4OH в MeOH/DCM) с получением названного соединения (0,010 г, 28% выход). MS (apci) $m/z=457,2$ (M+H).

[00802] Соединения в таблице D получали и очищали в соответствии с методом, используемым для синтеза в примере 30, заменяя L-(+)-молочную кислоту на соответствующую кислоту, используемую в качестве исходного материала.

Таблица D

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
31		4-(6-(4-(2-гидрокси-2-метил-пропаноил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	471,2 (M+H)
32		(R)-4-(6-(4-(2-гидроксипропаноил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	457,2 (M+H)

[00803] Пример 33



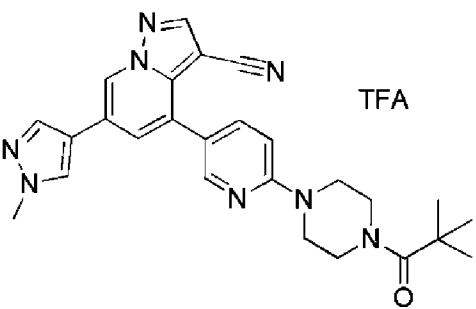
[00804] 4-(6-(4-(3-(диметиламино)пропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетат)

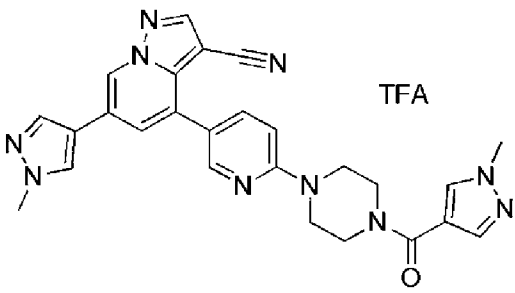
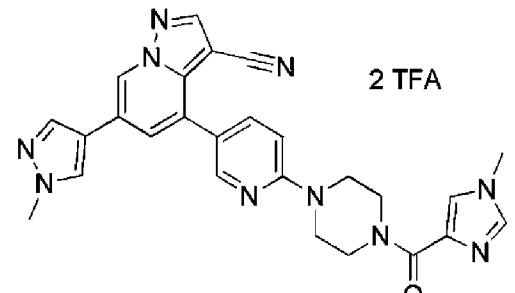
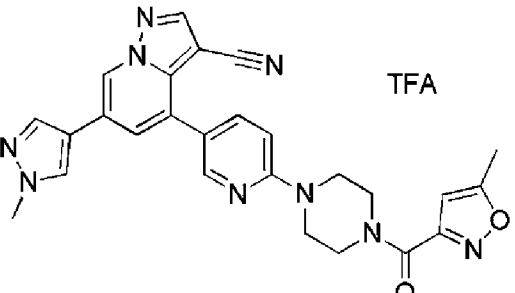
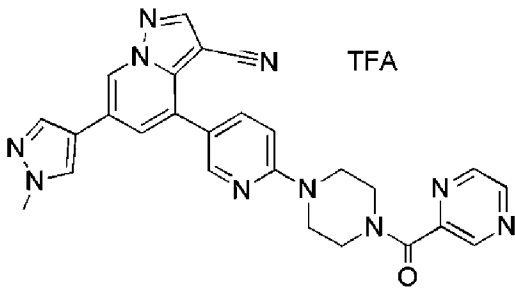
[00805] К смеси 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-

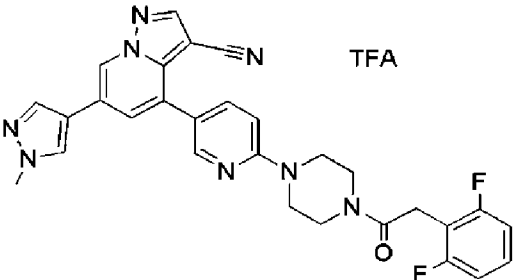
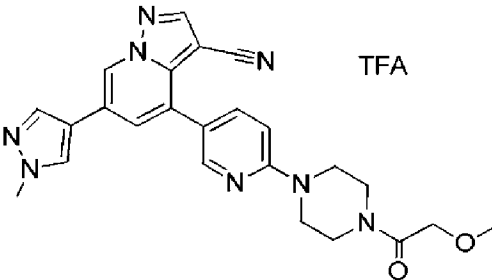
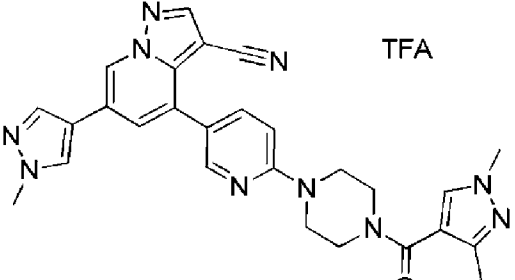
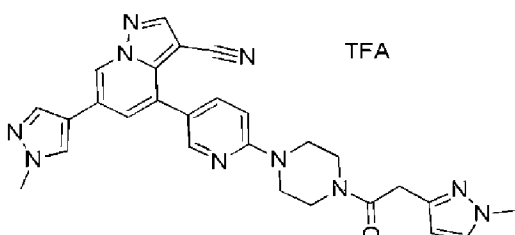
(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (30 мг 0,066 ммоль) в DCM (1 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли N-метилморфолин (14 мкл, 0,13 ммоль), 3-(диметиламино)пропановую кислоту (9,2 мг, 0,079 ммоль) и HATU (25 мг, 0,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов и затем концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (10-80% ацетонитрил/вода с 0,1 об.% TFA) с получением названного соединения (17 мг, 36% выход). MS (apci) m/z=484,2 (M+H).

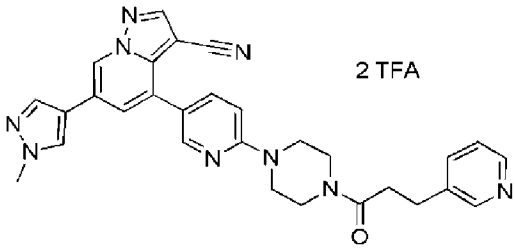
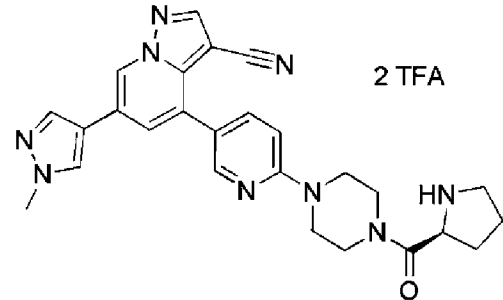
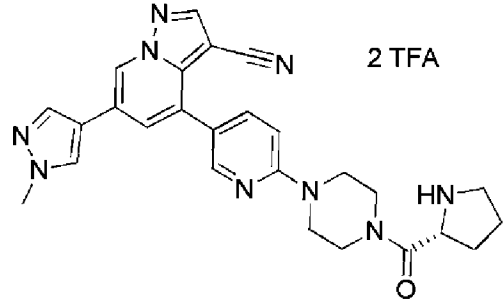
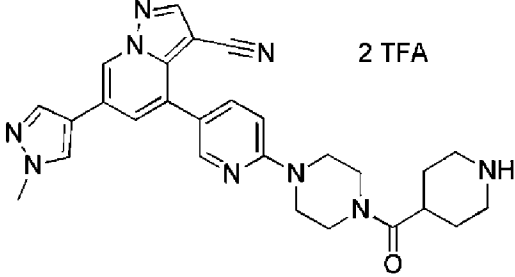
[00806] Соединения в таблице Е получали в соответствии с методом, описанном для синтеза в примере 33, заменяя 3-(диметиламино)пропановую кислоту на соответствующую кислоту, используемую в качестве исходного материала, и применяя метод препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (10-80% ацетонитрил/вода с 0,1 об.% TFA или 0,04 об.% NH₄OH), с получением очищенных названных соединений в форме TFA солей, если не указано иначе.

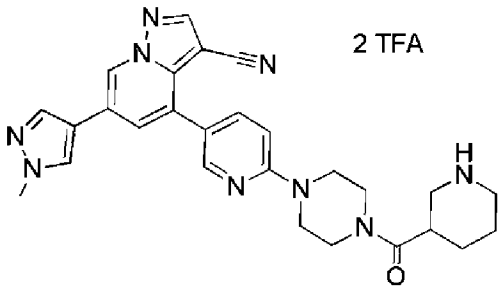
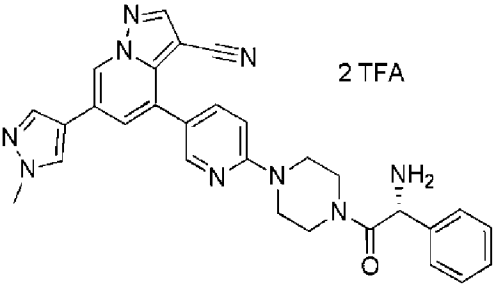
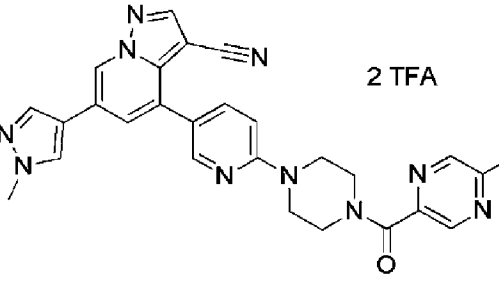
Таблица Е

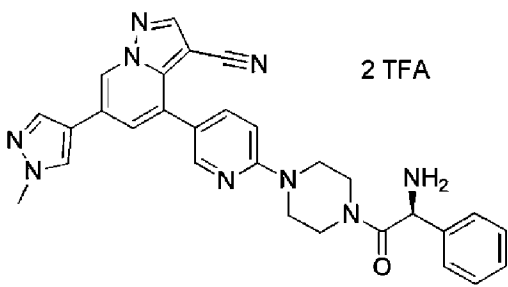
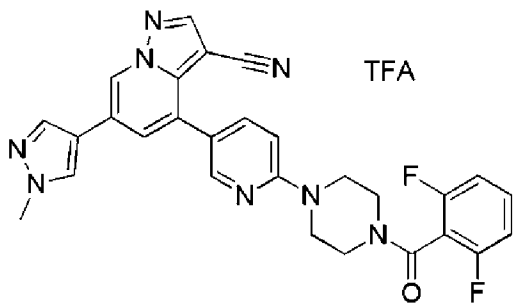
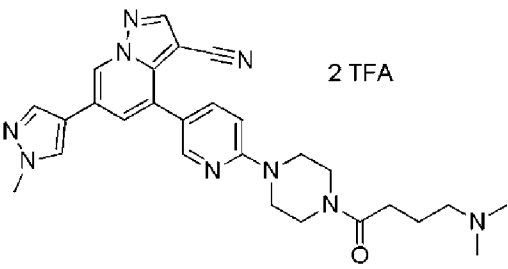
Пр . №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
34		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-пивалоилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат	469,2 (M+H)

35		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат	493,1 (M+H)
36		4-(6-(4-(1-метил-1Н-имидазол-4-карбонил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил бис(2,2,2-трифтор-ацетат)	493,2 (M+H)
37		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(5-метил-изоксазол-3-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат	494,2 (M+H)
38		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиразин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат	491,2 (M+H)

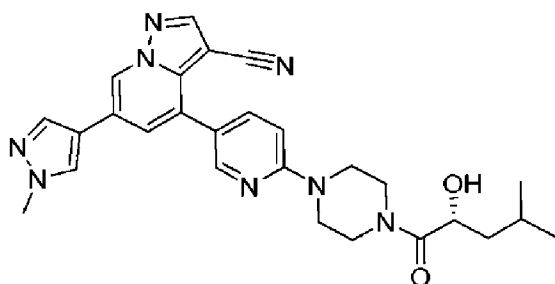
39		4-(6-(4-(2-(2,6-дифторфенил) ацетил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат	539,2 (M+H)
40		4-(6-(4-(2-метокси-ацетил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат	457,2 (M+H)
41		4-(6-(4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат	507,2 (M+H)
42		4-(6-(4-(2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил) - ацетил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат	507,2 (M+H)

43	 2 TFA	6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (3- (пиридин-3-ил) - пропаноил) пиперазин- 1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил бис (2, 2, 2-трифтор- ацетат)	518, 2 (M+H)
44	 2 TFA	(S) -6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил) -4- (6- (4-пролилпиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил бис (2, 2, 2-трифтор- ацетат)	482, 1 (M+H)
45	 2 TFA	(R) -6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил) -4- (6- (4-пролилпиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил бис (2, 2, 2-трифтор- ацетат)	482, 2 (M+H)
46	 2 TFA	6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (пиперидин-4- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил бис (2, 2, 2-трифтор- ацетат)	496, 2 (M+H)

47	 2 TFA	6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиперидин-3-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил бис(2,2,2-трифтор-ацетат)	496,2 (M+H)
48	 2 TFA	(R)-4-(6-(4-(2-амино-2-фенилацетил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил бис(2,2,2-трифтор-ацетат)	518,2 (M+H)
49	 2 TFA	6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(5-метилпиперазин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил бис(2,2,2-трифтор-ацетат)	505,1 (M+H)

50		(S)-4-(6-(4-(2-амино-2-фенилацетил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил бис (2, 2, 2-трифтор-ацетат)	518, 2 (M+H)
51		4-(6-(4-(2, 6-дифторбензоил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил 2, 2, 2-трифторацетат	525, 1 (M+H)
52		4-(6-(4-(4-(диметил-амино) бутаноил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил бис (2, 2, 2-трифтор-ацетат)	498, 2 (M+H)

[00807] Пример 53



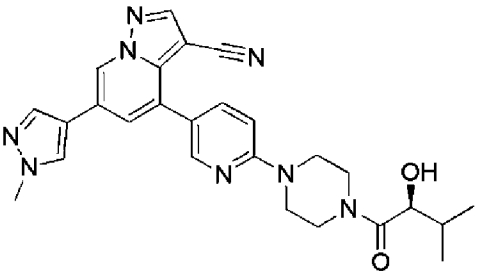
[00808] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-4-метилпентаноил) - пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -

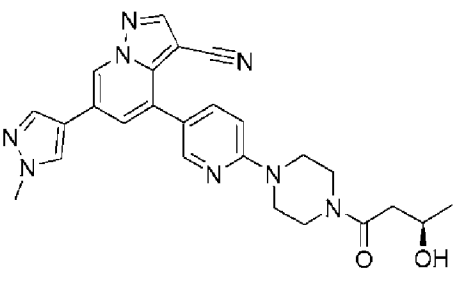
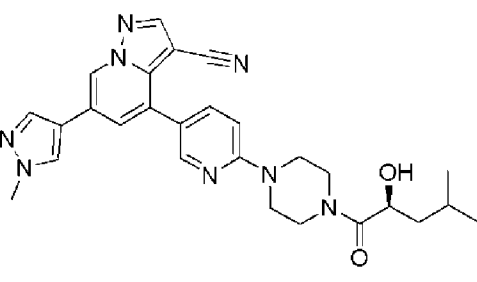
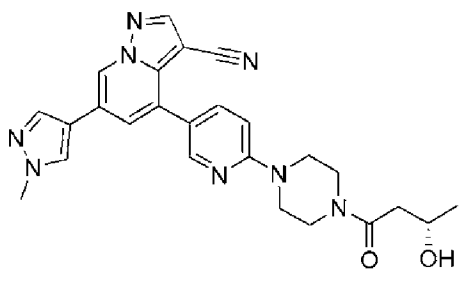
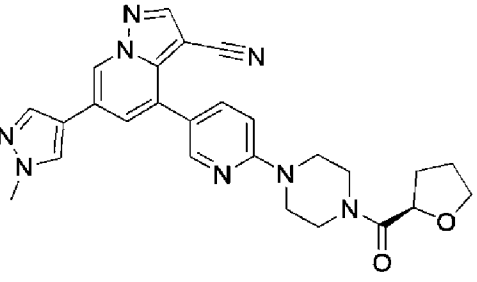
пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

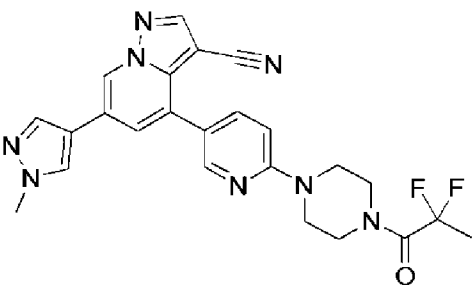
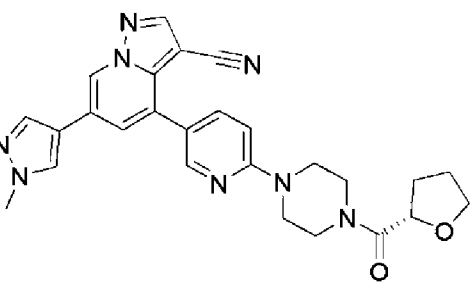
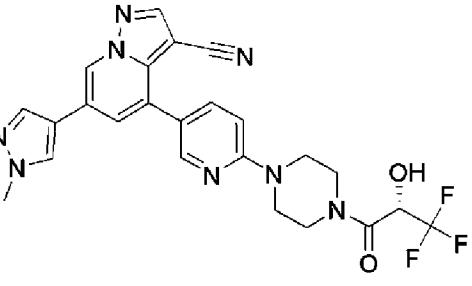
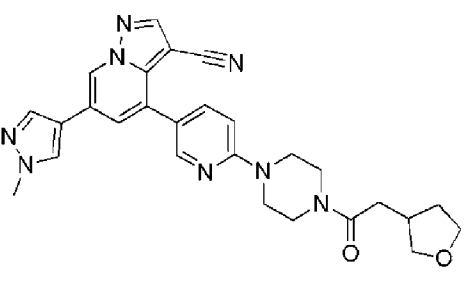
[00809] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (25 мг, 0,065 ммоль) в DMF (2,17 мл) добавляли DIEA (0,0114 мл, 0,065 ммоль), (R)-2-гидрокси-4-метилпентановую кислоту (8,6 мг, 0,065 ммоль) и HBTU (27,1 мг, 0,0715 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C, перемешивали в течение ночи и затем гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% в 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0128 г, 40% выход). MS (apci) m/z=499,3 (M+H).

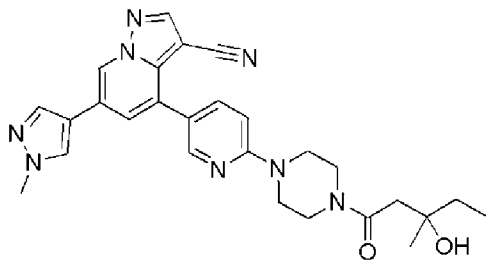
[00810] Соединения в таблице F получали и очищали в соответствии с методом, используемом для синтеза в примере 53, заменяя (R)-2-гидрокси-4-метилпентановую кислоту на соответствующую кислоту, применяемую в качестве исходного материала.

Таблица F

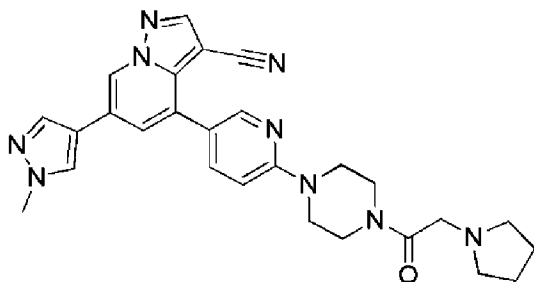
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
54		(S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метил-бутаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	485,2 (M+H)

55		(R)-4-(6-(4-(3- гидроксибутаноил) пипе- разин-1-ил) пиридин-3- ил) -6-(1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	471,2 (M+H)
56		(S)-4-(6-(4-(2- гидрокси-4-метил- пентаноил) пиперазин- 1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	499,1 (M+H)
57		(S)-4-(6-(4-(3- гидроксибутаноил) пипе- разин-1-ил) пиридин-3- ил) -6-(1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	471,1 (M+H)
58		(R)-6-(1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -4-(6- (4-(тетрагидрофуран- 2-карбонил) пиперазин- 1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	483,1 (M+H)

59		4-(6-(4-(2,2-дифторпропаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	477,1 (M+H)
60		(S)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(тетрагидрофуран-2-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	483,1 (M+H)
61		(S)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	511,2 (M+H)
62		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(тетрагидрофуран-3-ил) ацетил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	497,1 (M+H)

63		4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилпентаноил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	499,1 (M+H)
----	---	--	----------------

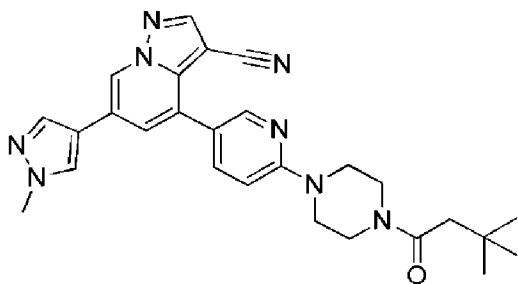
[00811] Пример 64



[00812] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пирролидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00813] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (30 мг, 0,078 ммоль) и ТЕА (54 мкл, 0,39 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (9,3 мкл, 0,117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, затем добавляли пирролидин (51,6 мкл, 0,62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0244 г, 63% выход). MS (apci) m/z=496,2 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO) δ 9,20 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,75 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,60 (м, 8H), 3,37 (с, 2H), 2,53 (с, 4H), 1,68 (с, 4H).

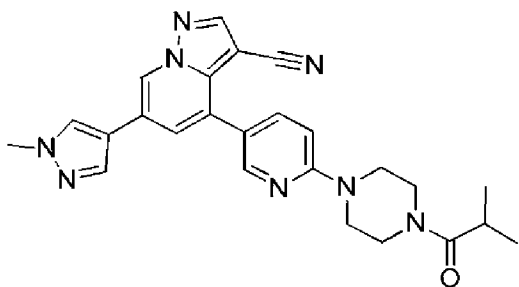
[00814] Пример 65



[00815] 4-(6-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00816] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (40 мг, 0,10 ммоль) и пиридина (33,7 мкл, 0,42 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли 3,3-диметилбутирилхлорид (0,97 мл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов и затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH с NH₄OH в DCM) с получением названного соединения (0,0327 г, 65% выход). MS (apci) m/z=483,2 (M+H).

[00817] Пример 66

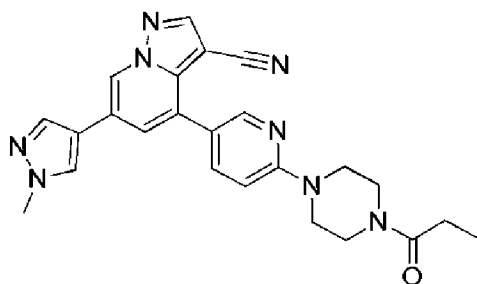


[00818] 4-(6-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00819] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,022 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли изобутирилхлорид (3,5 мг, 0,033 ммоль) и TEA (30 мкл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем очищали хроматографией с обращенной фазой (0-75% ACN/вода) с получением названного

соединения (9 мг, 91% выход). MS (apci) $m/z=455,1$ (M+H).

[00820] Пример 67



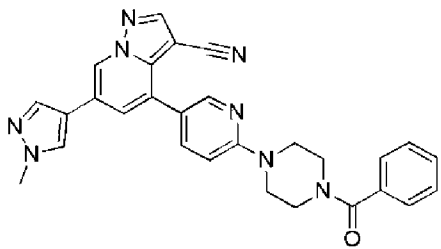
[00821] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-пропионил-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00822] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,022 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли пропионилхлорид (3,0 мг, 0,033 ммоль) и TEA (30 мкл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, затем концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой (0-75% ACN/вода) с получением названного соединения (5 мг, 52% выход). MS (apci) $m/z=441,1$ (M+H).

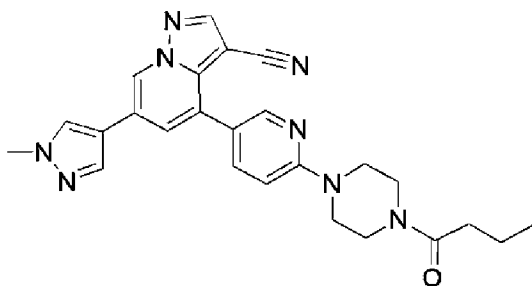
[00823] Соединения в таблице G получали и очищали в соответствии с методом, используемом для синтеза в примере 67, заменяя пропионилхлорид соответствующим галогенангидридом кислоты, используемым в качестве исходного материала.

Таблица G

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
68		4-(6-(4-(циклопропан-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	453,2 (M+H)

69		4-(6-(4-бензоил- пиперазин-1-ил)- пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1Н-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-карбонитрил	489,1 (M+H)
----	---	---	----------------

[00824] Пример 70

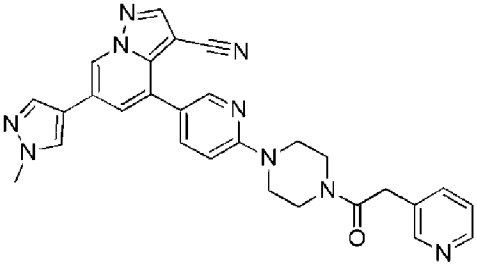
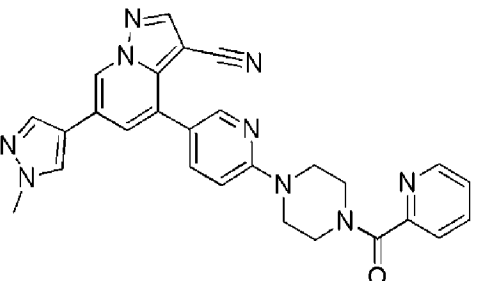
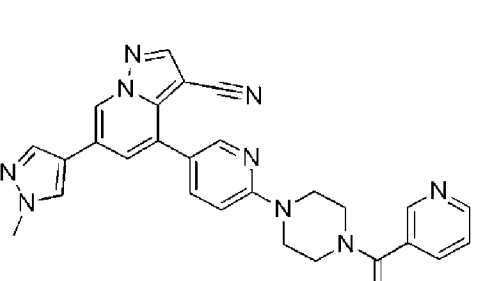
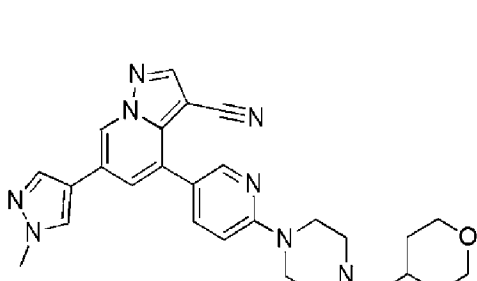


[00825] 4-(6-(4-бутирилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

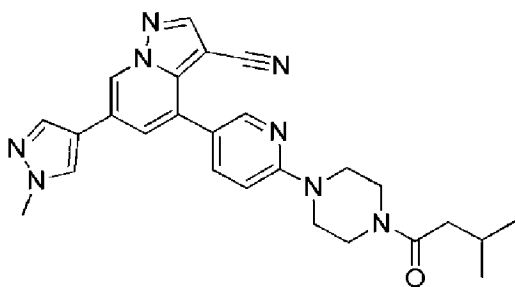
[00826] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (13 мг, 0,028 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли бутирилхлорид (4,5 мг, 0,043 ммоль) и TEA (40 мкл, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем гасили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (0-75% ACN/вода) с получением названного соединения (9 мг, 65% выход). MS (apci) m/z=455,2 (M+H).

[00827] Соединения в таблице Н получали и очищали таким же образом, как описано для синтеза в примере 70, заменяя бутирилхлорид на соответствующий галогенангидрид, используемый в качестве исходного материала, и применяя соответствующий ACN/вода градиентный элюент для хроматографии с обращенной фазой.

Таблица Н

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
71		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-3-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	504,1 (M+H)
72		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-пиколиноил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	490,1 (M+H)
73		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-никотиноил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	490,0 (M+H)
74		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	497,1 (M+H)

[00828] Пример 75



[00829] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-метил-бутаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил

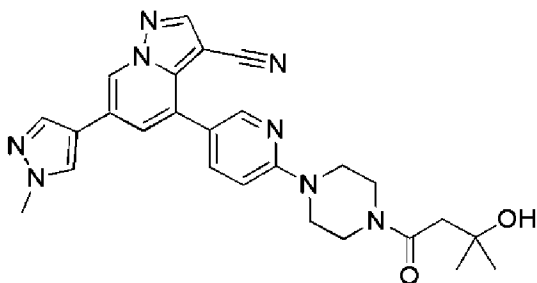
[00830] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 3-метилбутаноилхлорид (5,9 мг, 0,049 ммоль) и TEA (46 мкл, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем гасили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM в PS фритте. Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный остаток растворяли в MeOH (0,3 мл) и подвергали воздействию ультразвука. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией под вакуумом, промывали с помощью Et₂O (3 × 2 мл) и сушили на воздухе с получением названного соединения (12 мг, 78% выход). MS (apci) m/z=469,2 (M+H).

[00831] Соединения в таблице I получали и очищали в соответствии с методом, используемом для синтеза в примере 75, заменяя 3-метилбутаноилхлорид на соответствующий галогенангидрид, используемый в качестве исходного материала.

Таблица I

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
76		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) ацетил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	511,2 (M+H)
77		4-(6-(4-(2-циклопропилацетил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	467,1 (M+H)
78		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-фенилацетил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	503,2 (M+H)

[00832] Пример 79



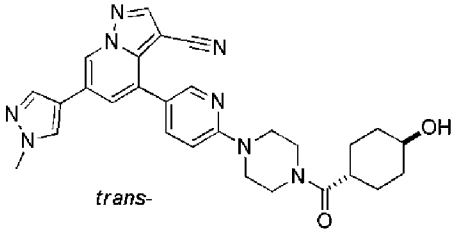
[00833] 4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилбутаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил

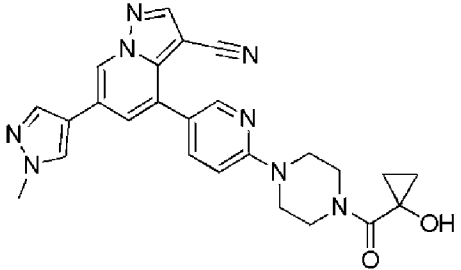
[00834] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-

карбонитрила (50 мг, 0,130 ммоль) в DMF (4,34 мл) добавляли 3-гидрокси-3-метилбутановую кислоту (210 мкл, 0,195 ммоль), DMAP (55,6 мг, 0,455 ммоль) и EDC-HCl (31,2 мг, 0,163 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50%, 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (51,1 мг, 80% выход). MS (apci) m/z=485,1 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,63 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,80 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,63 (м, 4H), 2,50 (с, 2H), 1,31 (с, 6H).

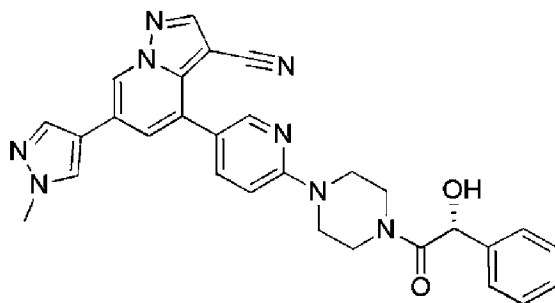
[00835] Соединения в таблице J получали и очищали в соответствии с методом, используемом для синтеза в примере 79, заменяя 3-гидрокси-3-метилбутановую кислоту на соответствующую кислоту, используемую в качестве исходного материала.

Таблица J

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
80	 <i>trans-</i>	4-(6-(4-((1r,4r)-4-гидроксициклогексанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	511,2 (M+H)

81		4-(6-(4-(1-гидрокси-циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	469,2 (M+H)
----	---	--	----------------

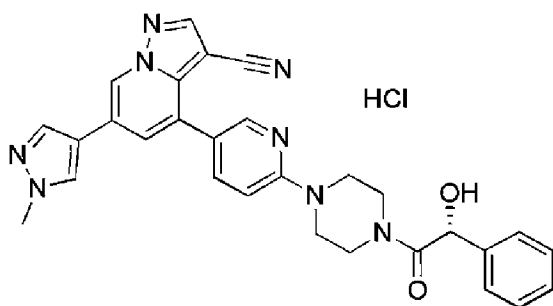
[00836] Пример 82



[00837] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00838] К раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (35 мг, 0,0910 ммоль) в DMF (910 мкл) добавляли (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (13,9 мг, 0,00912 ммоль), DMAP (33,4 мг, 0,273 ммоль) и EDC-HCl (21,8 мг, 0,114 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (0-60%, ACN/вода) с получением названного соединения (32,8 мг, 67% выход). MS (apci) m/z=519,1 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,61 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,35 (м, 6H), 6,68 (д, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (м, 1H), 3,62 (м, 2H), 3,37 (м, 3H), 3,00 (с, 1H), 2,86 (м, 1H).

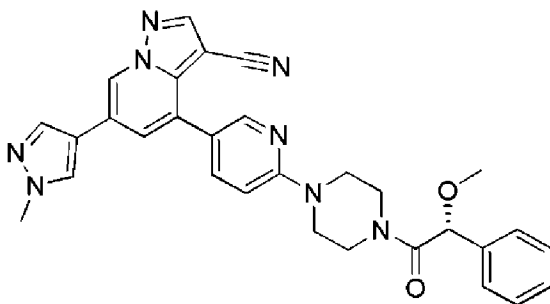
[00839] Пример 82а



[00840] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила гидрохлорид

[00841] К раствору (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (19 мг, 0,037 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (29 мкл, 0,15 ммоль). Смесь концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (22 мг, количественный выход). MS (apci) $m/z=519,1$ (M+H).

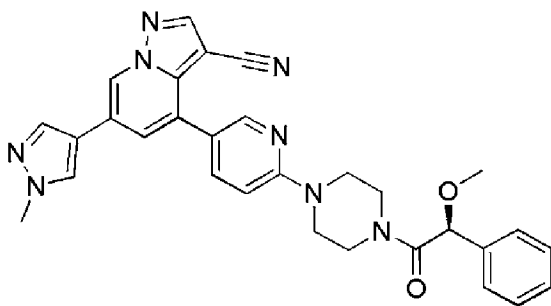
[00842] Пример 83



[00843] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00844] К раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,0390 ммоль) в DMF (390 мкл) добавляли (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту (9,73 мг, 0,0585 ммоль), DMAP (14,3 мг, 0,117 ммоль) и EDC-HCl (11,6 мг, 0,0605 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды, реакционную смесь разбавляли MeOH и непосредственно очищали, используя хроматографию с обращенной фазой (0-70% ACN/вода), с получением названного соединения (9,2 мг, 44% выход). MS (apci) $m/z=533,2$ (M+H).

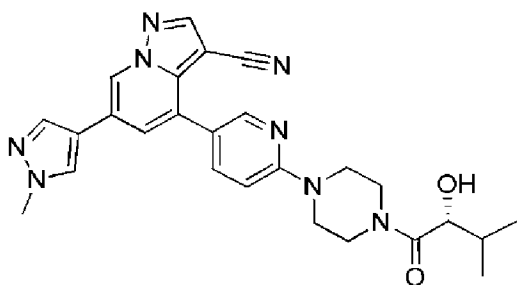
[00845] Пример 84



[00846] (S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00847] К раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,0390 ммоль) в DMF (390 мкл) добавляли (S)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту (9,73 мг, 0,0585 ммоль), DMAP (14,3 мг, 0,117 ммоль) и EDC-HCl (11,6 мг, 0,0605 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды, реакционную смесь разбавляли MeOH и затем непосредственно очищали, используя хроматографию с обращенной фазой (0-70% ACN/вода) с получением названного соединения (4,0 мг, 19,2% выход). MS (apci) m/z=533,0 (M+H).

[00848] Пример 85

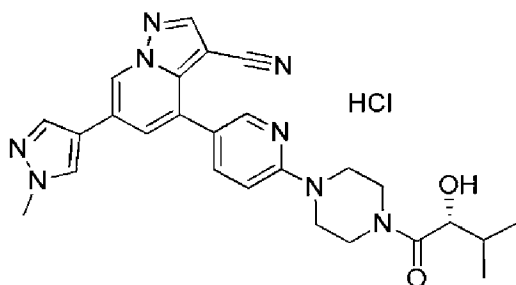


[00849] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00850] К раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (25 мг, 0,065 ммоль) в DMF (2,2 мл) добавляли (R)-2-гидрокси-3-метилбутановую кислоту (11,5 мг, 0,098 ммоль), DMAP (28 мг, 0,23 ммоль) и, наконец, EDC-HCl (15,6 мг, 0,081 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей

среды, реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50%, 20%MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (7,7 мг, 24,2% выход). MS (apci) m/z=485,2 (M+H).

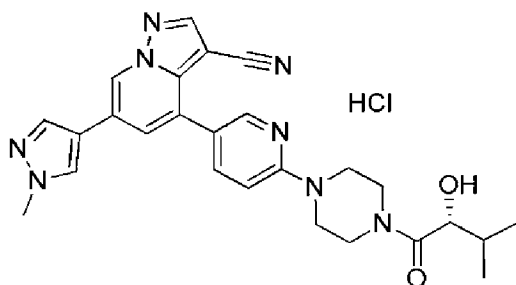
[00851] Пример 85a



[00852] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила гидрохлорид

[00853] К раствору (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (17 мг, 0,035 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (21 мкл, 0,11 ммоль). Смесь концентрировали под вакуумом и сушили под глубоким вакуумом с получением названного соединения (18 мг, 98% выход). MS (apci) m/z=485,2 (M+H).

[00854] Пример 86

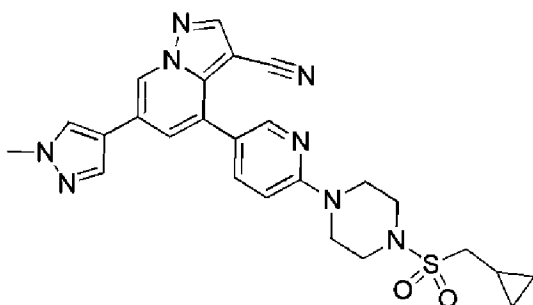


[00855] (R)-4-(6-(4-(2-метокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00856] NaH (1,7 мг, 0,041 ммоль) добавляли к раствору (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-

карбонитрила (10 мг, 0,021 ммоль) в THF (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут. Добавляли MeI (41 мкл, 0,041 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем гасили водой (1 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (0–70% ACN/вода) с получением названного соединения (5,5 мг, 53% выход). MS (apci) m/z=499,1 (M+H).

[00857] Пример 87



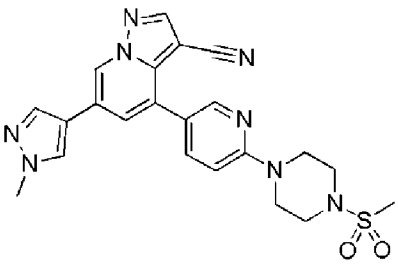
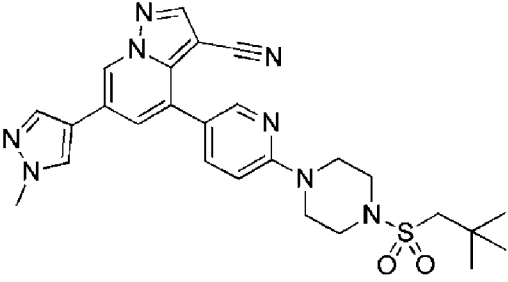
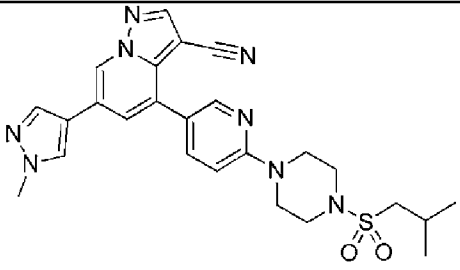
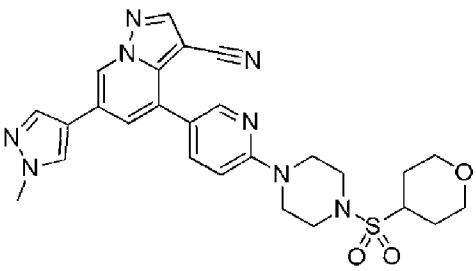
[00858] 4-(6-(4-((циклопропилметил)сульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00859] К раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,0219 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли циклопропилметансульфонилхлорид (4,4 мг, 0,028 ммоль), затем TEA (30 мкл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем гасили водой (1 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 5 мл) в PS фритте. Объединенные DCM экстракты концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (0–70% ACN/вода) с получением названного соединения (10,1 мг, 87% выход). MS (apci) m/z=503,1 (M+H).

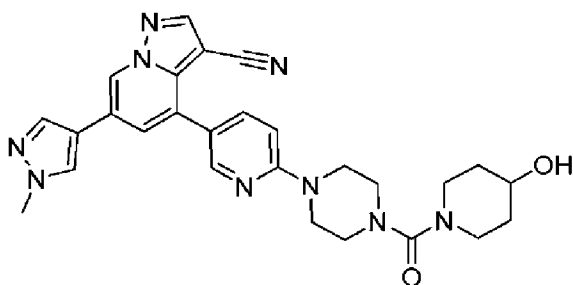
[00860] Соединения в таблице К получали в соответствии с методом, используемым для синтеза в примере 87, заменяя циклопропилметансульфонилхлорид на соответствующий сульфонилхлорид, используемый в качестве исходного материала, и применяя соответствующий ACN/вода градиентный элюент для очистки

хроматографией с обращенной фазой.

Таблица К

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
88		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(метилсульфонил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	463,1 (M+H)
89		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(неопентилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	519,1 (M+H)
90		4-(6-(4-(изобутилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	505,1 (M+H)
91		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-сульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	533,1 (M+H)

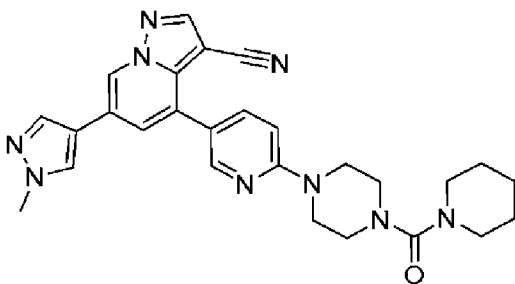
[00861] Пример 92



[00862] 4-(6-(4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00863] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль) и DIEA (34 мкл, 0,20 ммоль) в DriSolv® DCM (164 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифосгена (4,9 мг, 0,016 ммоль) в DriSolv® DCM (164 мкл). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 часа при 0°C, добавляли пиперидин-4-ол (3,3 мг, 0,033 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (0,5 мл), фильтровали под вакуумом, и твердые вещества споласкивали с помощью EtOAc (3 × 0,5 мл) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (16 мг, 93% выход). MS (apci) m/z=512,2 (M+H).

[00864] Пример 93

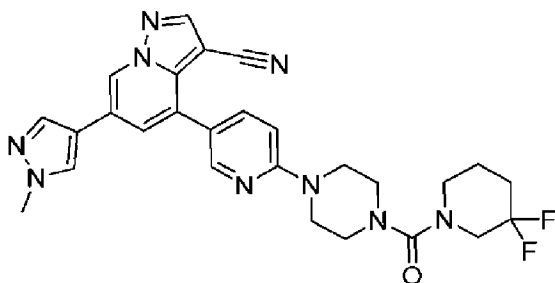


[00865] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиперидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[00866] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль) и DIEA (34 мкл,

0,20 ммоль) в DriSolv® DCM (328 мкл+100 мкл промывки) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифосгена (4,9 мг, 0,016 ммоль) в DriSolv® DCM (328 мкл). После перемешивания в течение 1 часа при 0°C, добавляли пиперидин (4,9 мкл, 0,049 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-80% ACN/вода) с получением твердого вещества, которое содержало в основном требуемый продукт, который растирали с MTBE (2 мл) с получением названного соединения (7,0 мг, 43% выход). MS (apci) m/z=496,1 (M+H).

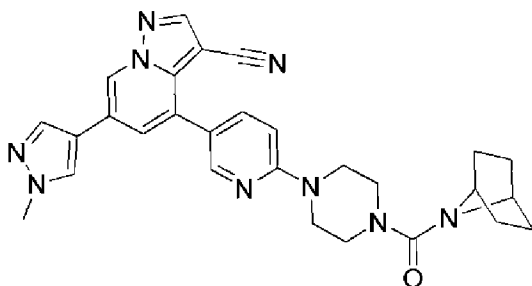
[00867] Пример 94



[00868] 4-(6-(4-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00869] Суспензию 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль) и DIEA (34 мкл, 0,20 ммоль) в DriSolv® DCM (428 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифосгена (4,9 мг, 0,016 ммоль) в DriSolv® DCM (328 мкл). После перемешивания смеси в течение 1 часа при 0°C, добавляли 3,3-дифторпиперидингидрохлорид (7,8 мг, 0,049 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-80% ACN/вода) с получением твердого вещества, которое содержало в основном требуемый продукт, который растирали с MTBE (2 мл) с получением названного соединения (2,2 мг, 13% выход). MS (apci) m/z=532,1 (M+H). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -102,6.

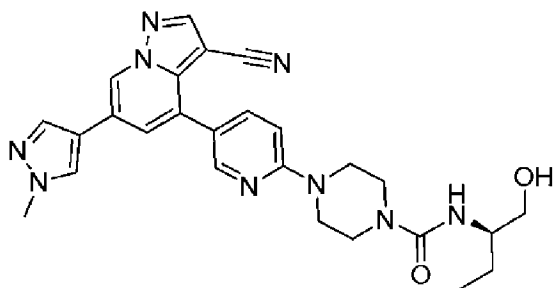
[00870] Пример 95



[00871] 4-(6-(4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00872] Суспензию 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль) и DIEA (46 мкл, 0,26 ммоль) в DriSolv® DCM (164 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифосгена (4,9 мг, 0,016 ммоль) в DriSolv® DCM (164 мкл) и перемешивали в течение 4 часов, затем добавляли одной порцией 7-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорид (4,4 мг, 0,033 ммоль). Реакционную смесь подогревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество 7-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорида (4,4 мг, 0,033 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов до завершения реакции, что подтверждалось анализом методом LCMS. Реакционную смесь затем растворяли в минимальном количестве подогретого DMSO и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (C18, 5-60% ACN/вода) с получением названного соединения (4,5 мг, 26% выход). MS (apci) m/z=508,1 (M+H).

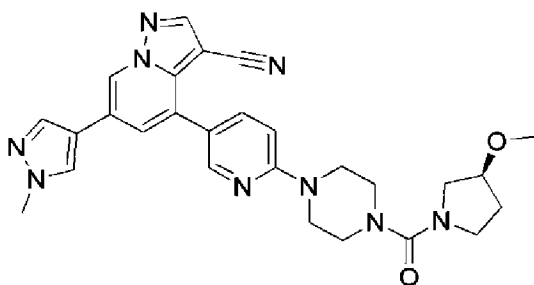
[00873] Пример 96



[00874] (R)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(1-гидроксипутан-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид

[00875] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (25 мг, 0,0650 ммоль) и DIEA (68,0 мкл, 0,390 ммоль) в DriSolv® DCM (325 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифостена (9,65 мг, 0,0325 ммоль) в DriSolv® DCM (325 мкл). После перемешивания этой реакционной смеси в течение 1,5 часов при 0°C, добавляли (R)-2-аминобутан-1-ол (6,96 мг, 0,0780 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл), подогревали (для растворения твердых частиц), концентрировали под вакуумом до 1/2 исходного объема и очищали хроматографией с обращенной фазой (5-50% ACN/вода) с получением названного соединения (11,3 мг, 34% выход). MS (apci) m/z=500,1 (M+H).

[00876] Пример 97



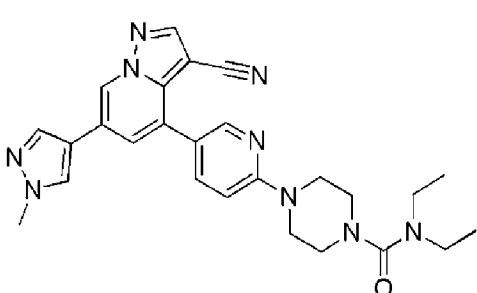
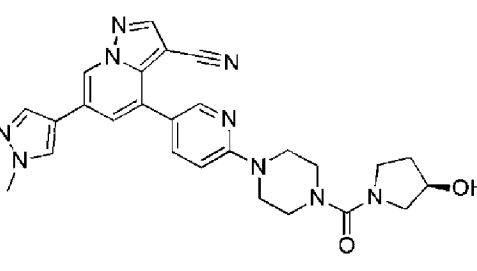
[00877] (S)-4-(6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

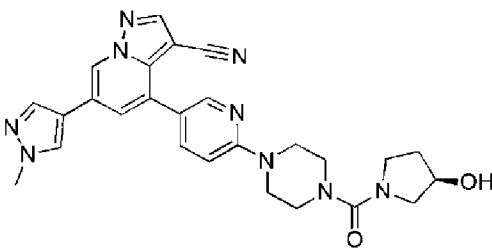
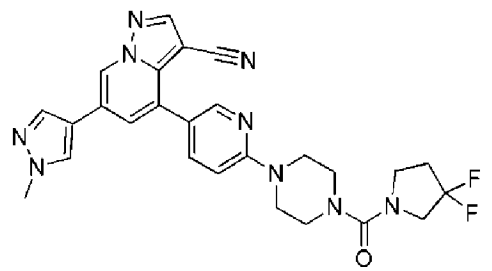
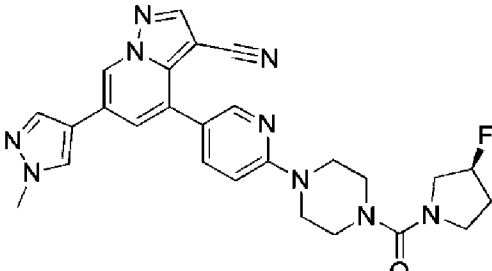
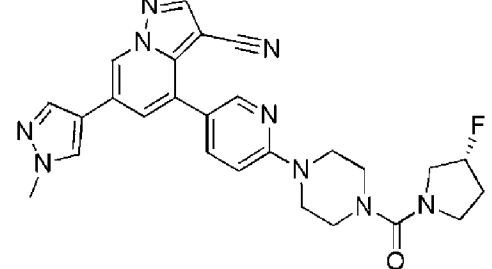
[00878] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль) и DIEA (34 мкл, 0,20 ммоль) в DriSolv® DCM (164 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифостена (4,9 мг, 0,016 ммоль) в DriSolv® DCM (164 мкл). После перемешивания в течение 30 минут при 0°C, добавляли (S)-3-метоксипирролидина гидрохлорид (4,5 мг, 0,033 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Реакционную смесь затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (C18, 5-50% ACN/вода) с получением названного соединения в виде белого твердого

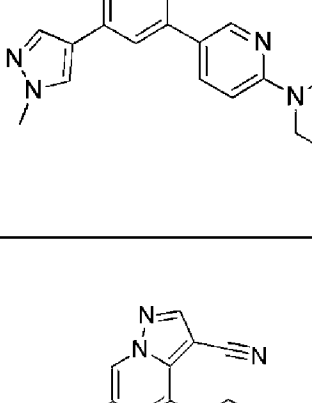
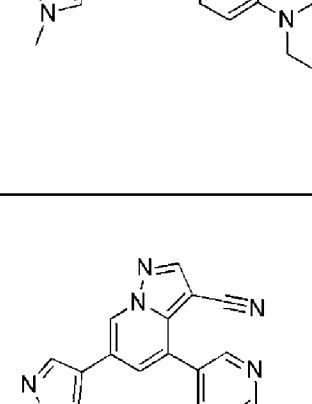
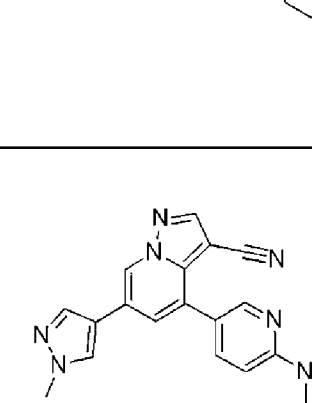
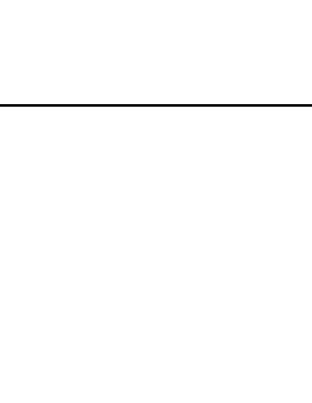
вещества (11,7 мг, 68% выход). MS (apci) $m/z=512,2$ (M+H). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,61 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,95 (м, 1H), 3,37-3,72 (м, 12H), 3,33 (с, 3H), 1,98-2,04 (м, 1H), 1,88-1,94 (м, 1H).

[00879] Соединения в таблице L получали таким же образом, как описано для синтезов в примерах 96 и 97, заменяя (R)-2-аминобутан-1-ол или (S)-3-метоксипирролидина гидрохлорид на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала.

Таблица L

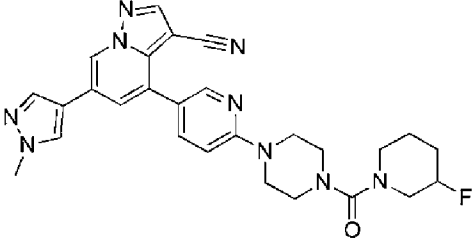
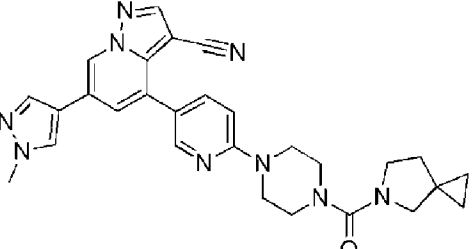
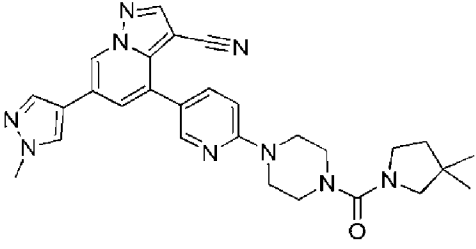
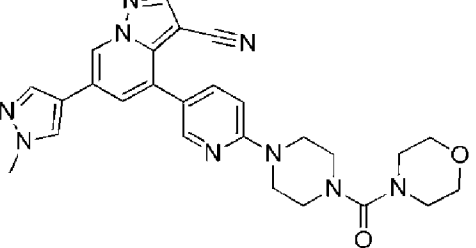
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
98		4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамид	484,1 (M+H)
99		(R)-4-(6-(4-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	498,2 (M+H)

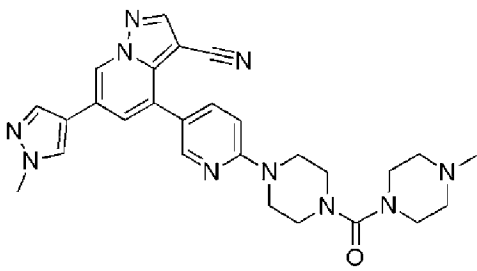
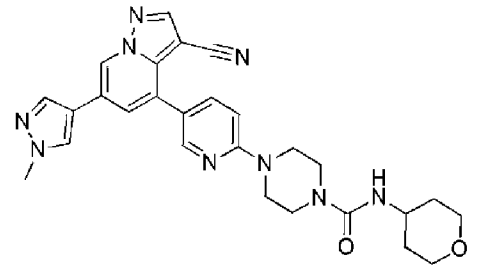
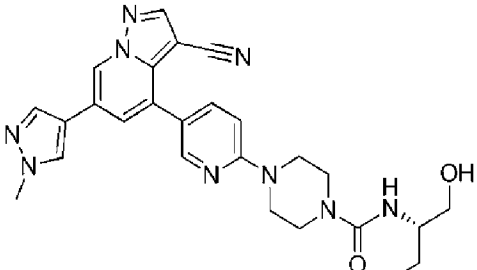
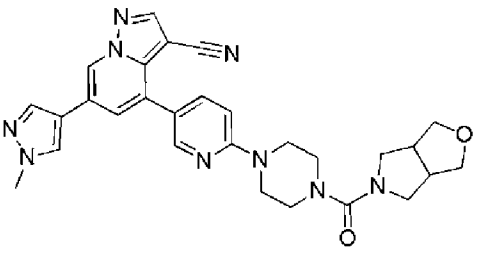
100		(S)-4-(6-(4-(3- гидроксипирролидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-a]- пиридин-3-карбонитрил	498,2 (M+H)
101		4-(6-(4-(3,3- дифторпирролидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-a]- пиридин-3-карбонитрил	518,1 (M+H)
102		(S)-4-(6-(4-(3- фторпирролидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-a]- пиридин-3-карбонитрил	500,1 (M+H)
103		(R)-4-(6-(4-(3- фторпирролидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-a]- пиридин-3-карбонитрил	500,1 (M+H)

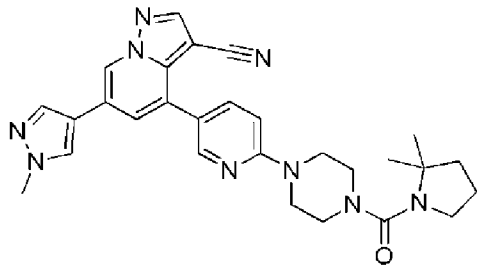
104		(R) -4- (6- (4- (3-метоксипирролидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] -пиридин-3-карбонитрил	512, 1 (M+H)
105		(S) -4- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] -пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -N- (тетрагидрофуран-3-ил) пиперазин-1-карбоксамид	498, 1 (M+H)
106		(R) -4- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] -пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -N- (тетрагидрофуран-3-ил) пиперазин-1-карбоксамид	498, 2 (M+H)
107		(R) -4- (6- (4- (3-изопропоксипирролидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] -пиридин-3-карбонитрил	540, 2 (M+H)

108		(S)-4-(6-(4-(3- изопропокси-пирролидин- 1-карбонил) пиперазин- 1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	540, 2 (M+H)
109		4-(5-(3-циано-6-(1- метил-1Н-пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) пиридин- 2-ил) -N-метил-N- фенилпиперазин-1- карбоксамид	518, 2 (M+H)
110		(R)-4-(6-(4-(2- (метоксиметил) - пирролидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1- метил-1Н-пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	526, 2 (M+H)
111		(S)-4-(6-(4-(2- (метоксиметил) - пирролидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1- метил-1Н-пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	526, 2 (M+H)

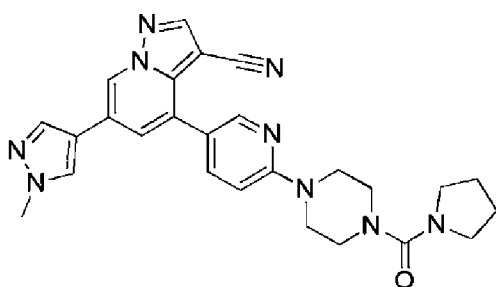
112		(S)-4-(6-(4-(2- цианопирролидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-a]- пиридин-3-карбонитрил	507,1 (M+H)
113		(S)-6-(1-метил-1H- пиразол-4-ил)-4-(6-(4- (2-(трифторметил)- пирролидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил)- пиразоло[1,5-a]- пиридин-3-карбонитрил	550,1 (M+H)
114		4-(6-(4-(4- фторпиперидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-a]- пиридин-3-карбонитрил	514,1 (M+H)
115		4-(6-(4-(4,4- дифторпиперидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-a]- пиридин-3-карбонитрил	532,2 (M+H)

116		4-(6-(4-(3-фторпиперидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	514,1 (M+H)
117		4-(6-(4-(5-азаспиро[2,4]гептан-5-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	508,1 (M+H)
118		4-(6-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	510,2 (M+H)
119		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(морфолин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	498,1 (M+H)

120		6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (4-метилпиперазин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -пиразоло [1, 5-а] -пиридин-3-карбонитрил	511, 2 (M+H)
121		4- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] -пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -N- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -пиперазин-1-карбоксамид	512, 2 (M+H)
122		(S) -4- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] -пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -N- (1-гидрокси-бутан-2-ил) пиперазин-1-карбоксамид	500, 1 (M+H)
123		4- (6- (4- (гексагидро-1Н-фуоро [3, 4-с] пиррол-5-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] -пиридин-3-карбонитрил	524, 2 (M+H)

124		4-(6-(4-(2,2- диметилпирролидин-1- карбонил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил)-6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-карбонитрил	510,1 (M+H)
-----	---	--	----------------

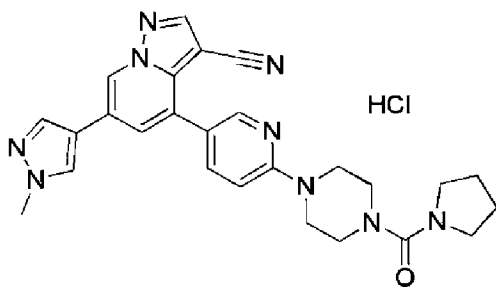
[00880] Пример 125



[00881] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пирролидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[00882] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (100 мг, 0,260 ммоль) и DIEA (136 мкл, 0,780 ммоль) в DCM (1,30 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали пирролидин-1-карбонилхлоридом (52 мг, 0,39 ммоль). Суспензию перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и концентрировали под вакуумом с удалением основного количества DCM и затем разбавляли горячим DMSO (1 мл). Полученный раствор непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-60% ACN/вода) с получением названного соединения (66,4 мг, 53% выход). MS (apci) m/z=482,1 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,61 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,65-3,68 (м, 4H), 3,38-3,44 (м, 8H), 1,82-1,86 (м, 4H).

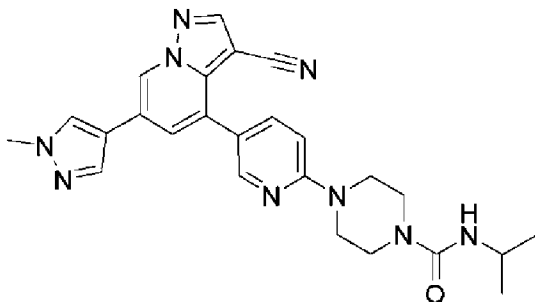
[00883] Пример 125a



[00884] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорид

[00885] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (Пример 125, 50 мг, 0,10 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (29 мкл, 0,15 ммоль). Через 30 минут, смесь концентрировали под вакуумом с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (55 мг, количественный выход). MS (apci) m/z =482,0 (M+H).

[00886] Пример 126

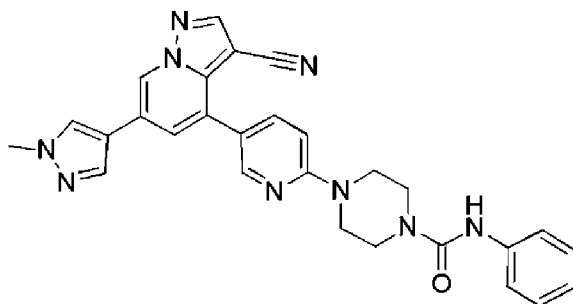


[00887] 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперазин-1-карбоксамид

[00888] К смеси 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,039 ммоль) и DIEA (34 мкл, 0,20 ммоль) в DCM (195 мкл) добавляли одной порцией 2-изоцианатопропан (3,3 мг, 0,039 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали в течение ночи и затем разбавляли с помощью EtOAc (0,5 мл). Полученную суспензию фильтровали под вакуумом и последовательно споласкивали с помощью EtOAc (2 мл) и MTBE (1 мл). Выделенные твердые вещества растворяли в DMSO и очищали хроматографией с обращенной фазой (5-60% ACN/вода) с получением

названного соединения (7,9 мг, 43% выход). MS (apci) $m/z=470,2$. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,62 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,68-3,71 (м, 4H), 3,50-3,53 (м, 4H), 1,18 (м, 6H).

[00889] Пример 127



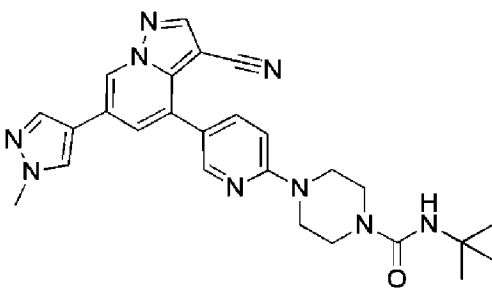
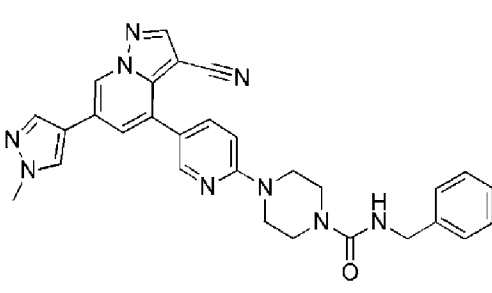
[00890] 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-фенилпиперазин-1-карбоксамид

[00891] К суспензии 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (16 мг, 0,035 ммоль) и DIEA (30 мкл, 0,17 ммоль) в DCM (175 мкл) добавляли изоцианатобензол (4,6 мг, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов и затем разбавляли с помощью EtOAc (0,5 мл), фильтровали под вакуумом и споласкивали с помощью EtOAc (2 мл) с получением названного соединения (18 мг, 100% выход). MS (apci) $m/z=504,1$ (M+H).

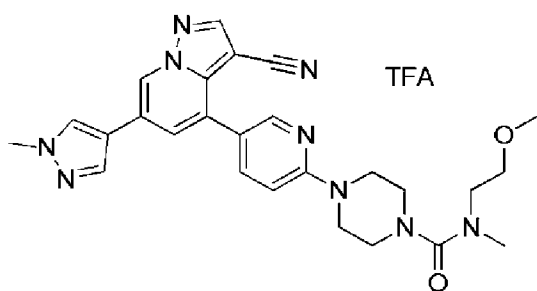
[00892] Соединения в таблице М получали в соответствии с методом, используемым для синтеза в примере 127, заменяя изоцианатобензол на соответствующий изоцианат, используемый в качестве исходного материала.

Таблица М

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
128		N-(третбутил)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-	484,1 (M+H)

		пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - пиперазин-1- карбоксамид	
129		N-бензил-4- (5- (3- циано-6- (1-метил- 1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - пиперазин-1- карбоксамид	518,1 (M+H)

[00893] Пример 130



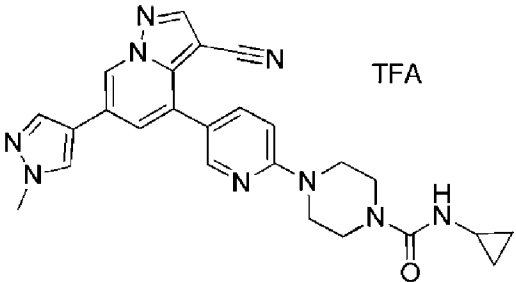
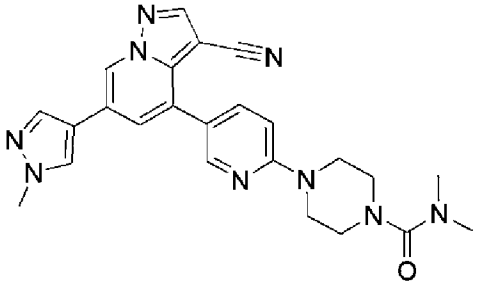
[00894] 4- (5- (3-циано-6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло-
[1, 5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -N- (2-метоксиэтил) -N-метил-
пиперазин-1-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат

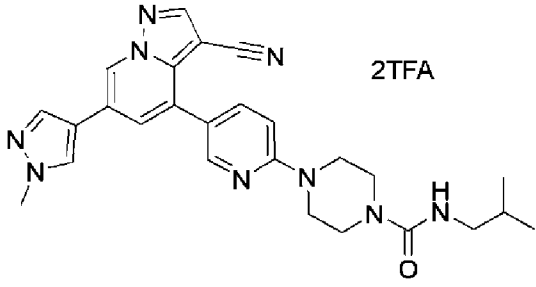
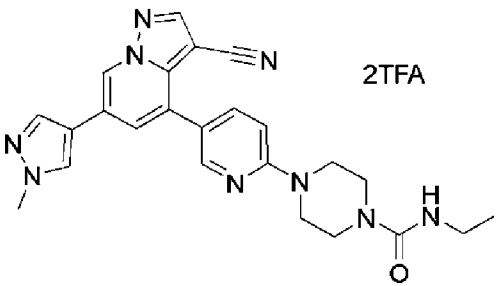
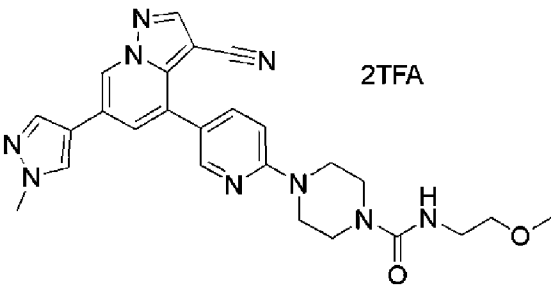
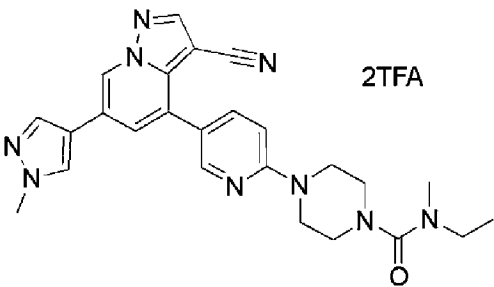
[00895] К раствору 6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -4- (6-
(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-
карбонитрила дигидрохлорида (30 мг 0,066 ммоль) в DMF (1,0 мл)
добавляли (4-нитрофенил) хлорформиат (18,88 мг, 0,094 ммоль),
DMAP (1,91 мг, 0,016 ммоль) и DIEA (83 мкл, 0,47 ммоль). Смесь
перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов
и затем добавляли одной порцией 2-метокси-N-метил-этанамин (7,65
мг, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в
течение 12 часов и затем непосредственно очищали методом
препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (10-80% ацетонитрил/вода с
0,1 об.% TFA) с получением названного соединения (10 мг, 25%

выход). MS (ES-API Pos) $m/z=500,4$ (M+H), $522,3$ (M+Na).

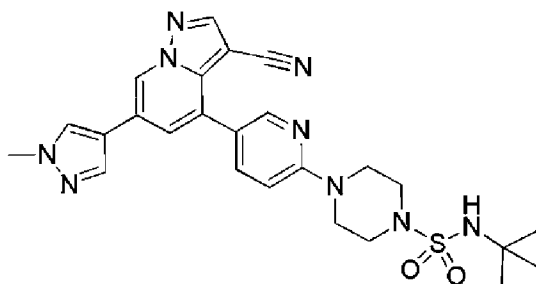
[00896] Соединения в таблице N получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 130, заменяя 2-метокси-N-метилэтанамин на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала. Все соединения очищали аналогичным методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (10-80% ацетонитрил/вода с 0,1 об.% TFA или 0,04 об.% NH_4OH) с получением названных соединений в форме TFA соли, если не указано иначе.

Таблица N

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
131		4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-циклопропилпиперазин-1-карбоксамида 2,2,2-трифтор-ацетат	468,2 (M+H)
132		4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид	456,2 (M+H)

133		4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоксамид	484,2 (M+H)
134		4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-этилпиперазин-1-карбоксамид	456,2 (M+H)
135		4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-пиперазин-1-карбоксамид	486,2 (M+H)
136		4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-этил-N-метил-пиперазин-1-карбоксамид	470,2 (M+H)

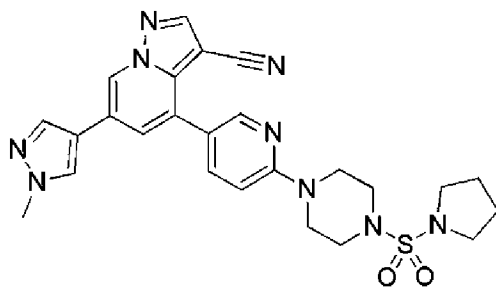
[00897] Пример 137



[00898] N-(третбутил)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-сульфонамид

[00899] К раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,022 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли третбутилсульфамойлхлорид (4,5 мг, 0,026 ммоль), затем TEA (30 мкл, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем гасили водой и экстрагировали с помощью DCM в PS фритте. Объединенные DCM экстракты концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (0-80% ACN/вода) с получением названного соединения (2,6 мг, 23% выход). MS (apci) $m/z=520,2$ (M+H).

[00900] Пример 138

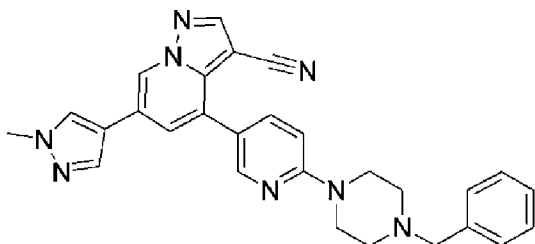


[00901] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пирролидин-1-илсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00902] К раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли пирролидин-1-сульфонилхлорид (5,6 мг, 0,033 ммоль), затем TEA (46 мкл, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем гасили водой и экстрагировали с помощью DCM в PS фритте. Объединенные DCM

экстракты концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (0-80% ACN/вода) с получением названного соединения (13 мг, 77% выход). MS (apci) $m/z=518,1$ (M+H).

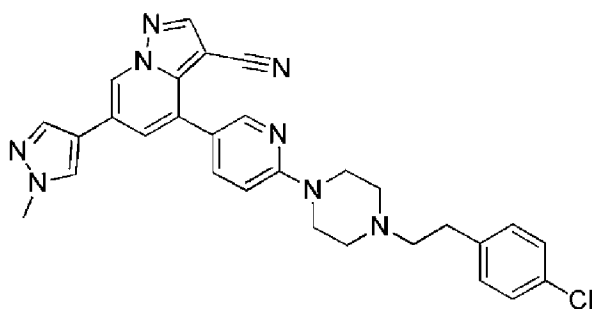
[00903] Пример 139



[00904] 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00905] Раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (15 мг, 0,0328 ммоль) в DMF (0,2 мл) и TEA (22,9 мкл, 0,164 ммоль) обрабатывали (бромметил)бензолом (11,2 мг, 0,0656 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (0-70% ACN/вода) с получением названного соединения (12,3 мг, 79% выход). MS (apci) $m/z=475,1$ (M+H).

[00906] Пример 140

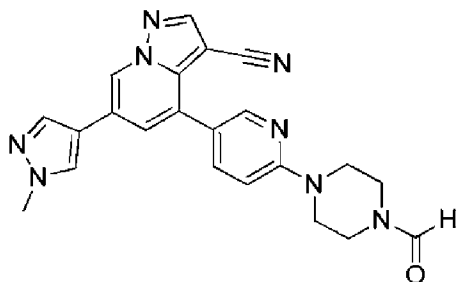


[00907] 4-(6-(4-(4-хлорфенетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00908] Смесь 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (20 мг, 0,044 ммоль), 1-(2-бромэтил)-4-хлорбензола (12 мг, 0,052 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (39 мкл, 0,22 ммоль) в DMA (219 мкл) нагревали при 65°C в течение

ночи, затем при 100°C в течение еще 2 дней до завершения реакции, что подтверждали анализом методом LCMS. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (0-75% ACN/вода) с получением названного соединения (4,5 мг, 19% выход). MS (apci) $m/z=523,0$ (M+H).

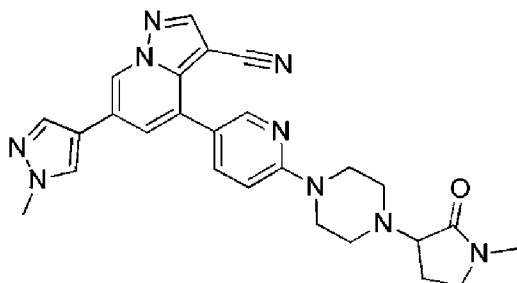
[00909] Пример 141



[00910] 4-(6-(4-формилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00911] Названное соединение выделяли в виде побочного продукта в процессе хроматографической очистки в примере 140 в виде белого твердого вещества (1,8 мг, 9,7% выход). MS (apci) $m/z=413,1$ (M+H).

[00912] Пример 142

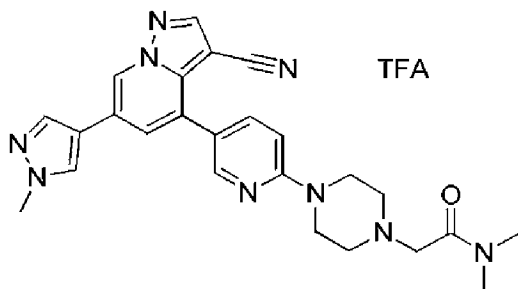


[00913] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00914] К раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (25 мг, 0,065 ммоль) и 3-бром-1-метилпирролидин-2-она (23 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1,3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (42 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды и разбавления водой (10 мл), величину pH реакционной смеси доводили до 8 1 M водным раствором HCl и затем экстрагировали с

помощью EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (15 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/DCM) с получением названного соединения (2,8 мг, 8,8% выход). MS (apci) m/z=482,1 (M+H).

[00915] Пример 143

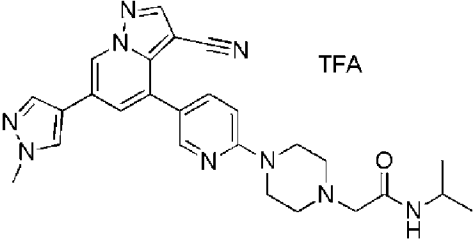
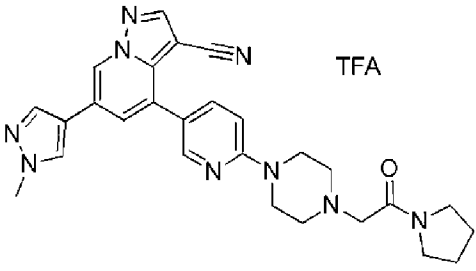
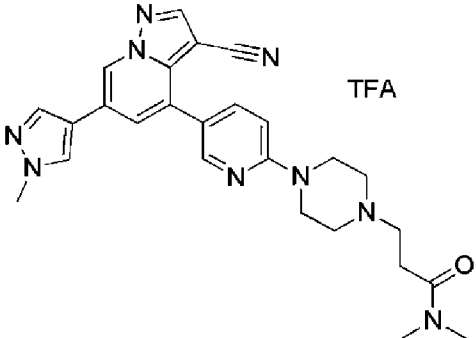


[00916] 2-(4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридино[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида 2,2,2-трифторацетат

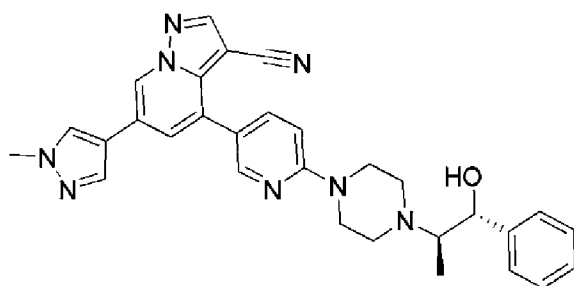
[00917] К смеси 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (30 мг, 0,066 ммоль) в ACN (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли K₂CO₃ (18 мг, 0,13 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамид (9,6 мг, 0,079 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов и очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (10-80% ацетонитрил/вода с 0,1 об.% TFA) с получением названного соединения (23 мг, 60% выход). MS (ES-API Pos) m/z=470,3 (M+H).

[00918] Соединения в таблице О получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 143, заменяя 2-хлор-N,N-диметилацетамид на соответствующий алкилгалогенид. Все соединения очищали аналогичным методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (10-80% ацетонитрил/вода с 0,1 об.% TFA или 0,04 об.% NH₄OH) с получением названных соединений в форме TFA соли, если не указано иначе.

Таблица 0

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
144		2-(4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) - N-изопропилацетамида 2,2,2-трифторацетат	484, 2 (M+H)
145		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - 4-(6-(4-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил) - этил) пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат	496, 2 (M+H)
146		3-(4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) - N,N-диметилпропан-амида 2,2,2-трифтор-ацетат	484, 2 (M+H)

[00919] Пример 147



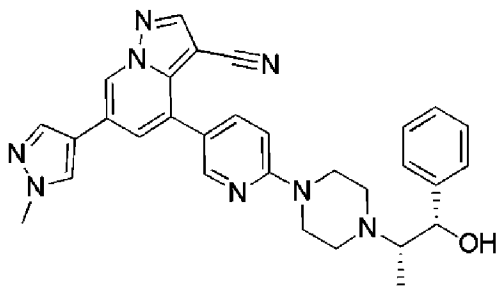
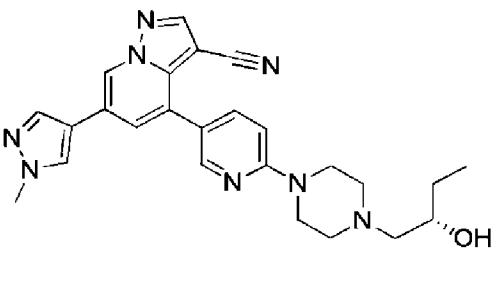
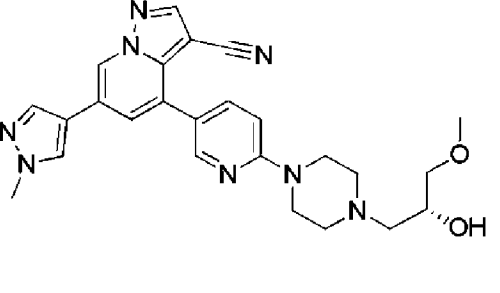
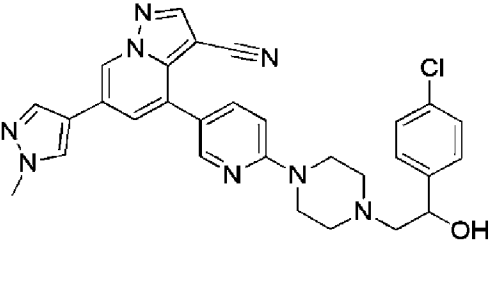
[00920] 4-(6-(4-((1R,2R)-1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

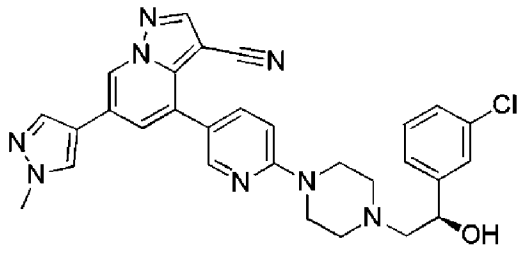
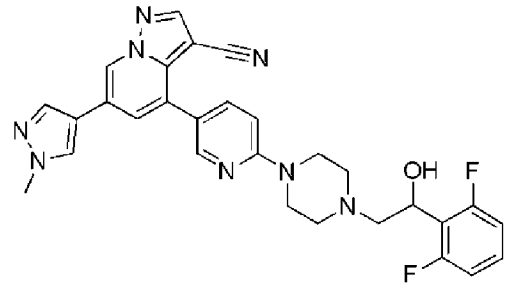
[00921] Смесь 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (25 мг, 0,0650 ммоль) и (2R,3R)-2-метил-3-фенилоксирана (8,73 мг, 0,0650 ммоль) в метаноле (325 мкл) перемешивали в герметизированном флаконе и нагревали при 75°C в течение 40 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (C18, 5-50% ACN/вода) с получением названного соединения (17,0 мг, 50% выход). MS (apci) m/z=519,2 (M+H).

[00922] Соединения в таблице Р получали таким же образом, как описано для синтеза в примере 147, заменяя (2R,3R)-2-метил-3-фенилоксиран на соответствующий оксиран, используемый в качестве исходного материала.

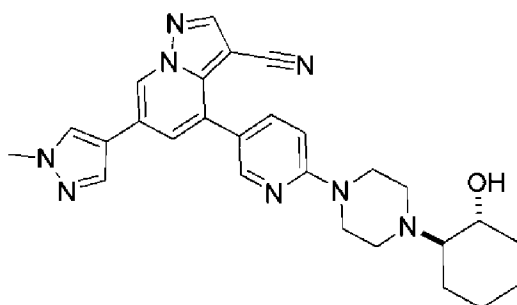
Таблица Р

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
148		4-(6-(4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	485,1 (M+H)

149		4- (6- (4- ((1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-1- гидрокси-1-фенил- пропан-2-ил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1- метил-1 <i>H</i> -пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5- <i>a</i>] - пиридин-3-карбонитрил	519, 2 (<i>M</i> + <i>H</i>)
150		(<i>S</i>)-4- (6- (4- (2- гидроксибутил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1- метил-1 <i>H</i> -пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5- <i>a</i>] - пиридин-3-карбонитрил	457, 2 (<i>M</i> + <i>H</i>)
151		(<i>R</i>)-4- (6- (4- (2- гидрокси-3-метокси- пропил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1 <i>H</i> -пиразол- 4-ил) пиразоло [1, 5- <i>a</i>] - пиридин-3-карбонитрил	473, 1 (<i>M</i> + <i>H</i>)
152		4- (6- (4- (2- (4- хлорфенил) -2- гидроксиэтил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1- метил-1 <i>H</i> -пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5- <i>a</i>] - пиридин-3-карбонитрил	539, 1 (<i>M</i> + <i>H</i>)

153		(R)-4-(6-(4-(2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	539,1 (M+H)
154		4-(6-(4-(2-(2,6-дифторфенил)-2-гидроксиэтил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	541,1 (M+H)

[00923] Пример 155



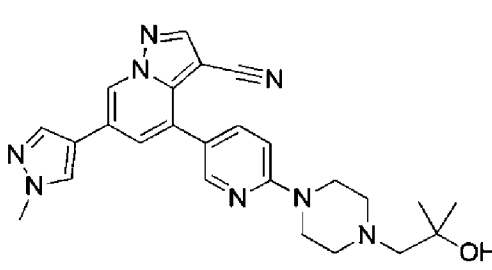
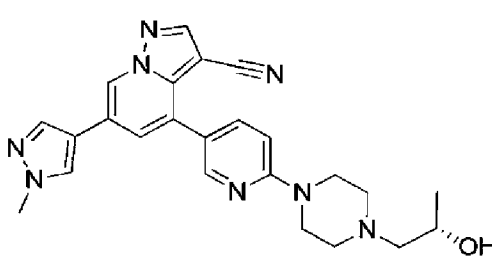
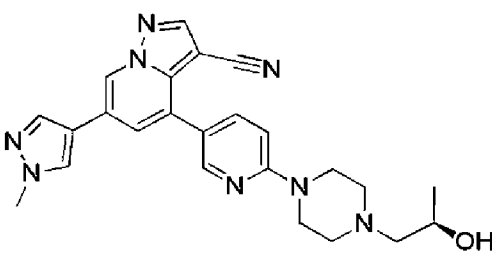
[00924] 4-(6-(4-((1r,2r)-2-гидроксициклогексил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

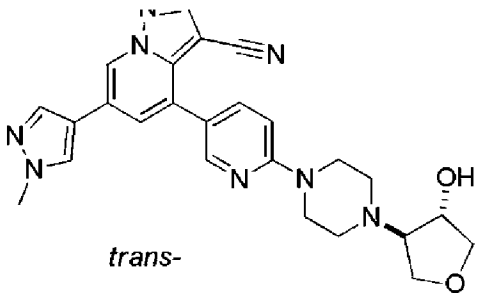
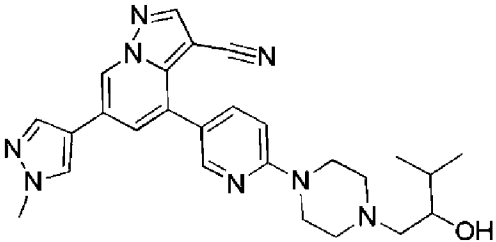
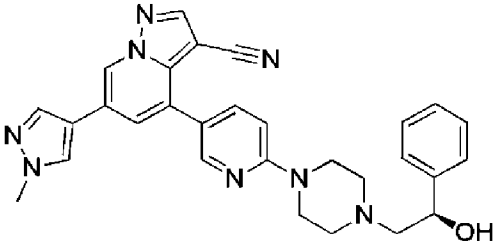
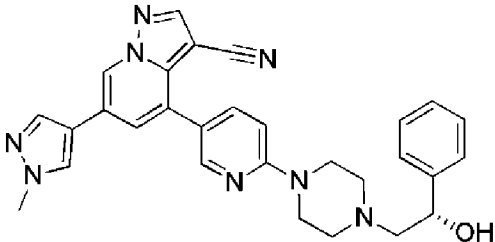
[00925] Смесь 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (25 мг, 0,065 ммоль) и 7-оксабицикло[4.1.0]гептана (6,4 мг, 0,065 ммоль) в метаноле (325 мкл) перемешивали в герметизированном флаконе при 75°C в течение 40 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли холодным MeOH (325 мкл), фильтровали под вакуумом и споласкивали последовательно холодным MeOH и Et₂O (1 мл каждого) с получением названного соединения (19,9 мг, 62% выход). MS (apci) m/z=483,2

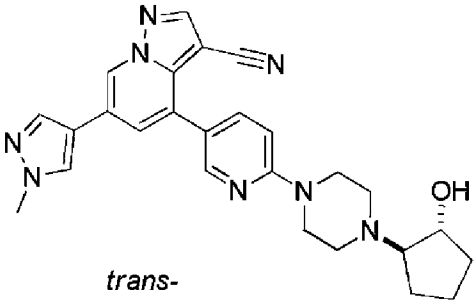
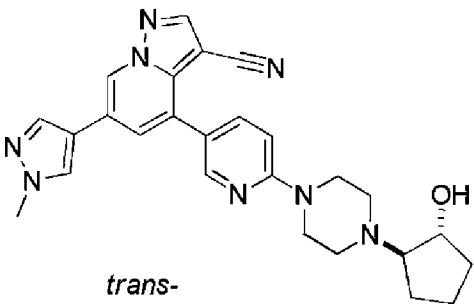
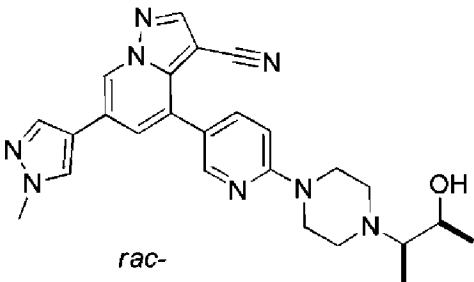
(M+H) .

[00926] Соединения в таблице Q получали в соответствии с методом, используемым для синтеза в примере 155, заменяя 7-оксабицикло[4.1.0]гептан на соответствующий оксиран, используемый в качестве исходного материала. Все соединения очищали аналогично методу, описанному в изобретении, применяя или только один холодный MeOH в качестве растворителя для ополаскивания твердого продукта, или холодный MeOH и Et₂O.

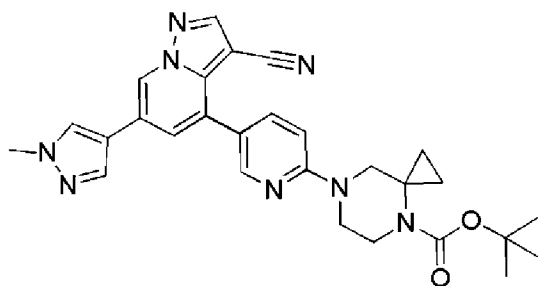
Таблица Q

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
156		4-(6-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	457,2 (M+H)
157		(S)-4-(6-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	443,1 (M+H)
158		(R)-4-(6-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	443,1 (M+H)

159	 <i>trans-</i>	4- (6- (4- ((3r, 4s) -4- гидрокситетрагидрофур ан-3-ил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	471, 1 (M+H)
160		4- (6- (4- (2-гидрокси-3-метилбутил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	471, 2 (M+H)
161		(R) -4- (6- (4- (2- гидрокси-2-фенил-этил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	505, 1 (M+H)
162		(S) -4- (6- (4- (2- гидрокси-2-фенил-этил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	505, 1 (M+H)

163	 <i>trans-</i>	4-(6-(4-((1r,2r)-2-гидроксициклопентил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	469,1 (M+H)
164	 <i>trans-</i>	4-(6-(4-(2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	523,1 (M+H)
165	 <i>rac-</i>	рац-4-(6-(4-((2R*,3S*)-3-гидроксибутан-2-ил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	457,1 (M+H)

[00927] Пример 166

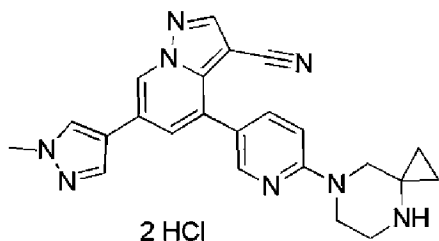


[00928] третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат

[00929] Раствор третбутил 7-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) -4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (промежуточного соединения R2; 91 мг, 0,219 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли к 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил трифторметансульфонату (промежуточному соединению P5; 62,6 мг, 0,169 ммоль). Полученную смесь обрабатывали 2 М водным раствором Na₂CO₃ (421 мкл, 0,843 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (9,74 мг, 0,00843 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом, затем герметизировали и перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь распределяли между H₂O (10 мл) и DCM (10 мл). После разделения фаз и экстракции водного слоя с помощью DCM (2 × 10 мл), органические слои объединяли и концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, затем 0-10% MeOH/EtOAc) с получением названного соединения, загрязненного Ph₃PO, который удаляли путем растирания с MTBE, с получением названного продукта (19,4 мг, 23% выход). MS (apci) m/z=511,2 (M+H).

[00930] Пример 167

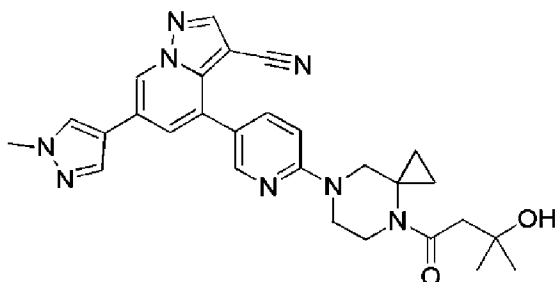


[00931] 4-(6-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[00932] К суспензии третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (18,7 мг, 0,0366 ммоль) в EtOH (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (293 мкл, 1,46 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем фильтровали. Выделенные твердые вещества споласкивали с помощью Et₂O (3 мл) и затем сушили под вакуумом с получением названного соединения (15,5 мг, 88%

выход). MS (apci) $m/z=411,1$ (M+H).

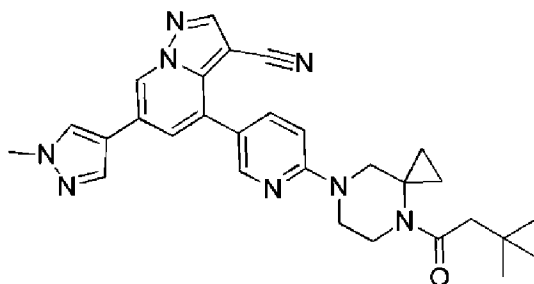
[00933] Пример 168



[00934] 4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-4,7-диаза-спиро[2.5]октан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00935] DIEA (22 мкл, 0,12 ммоль), 3-гидрокси-3-метилбутановую кислоту (4,9 мг, 0,041 ммоль) и HATU (12 мг, 0,031 ммоль) добавляли последовательно к раствору 4-(6-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,021 ммоль) в ACN (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при температуре окружающей среды и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (10,8 мг, 98% выход). MS (apci) $m/z=511,1$ (M+H).

[00936] Пример 169

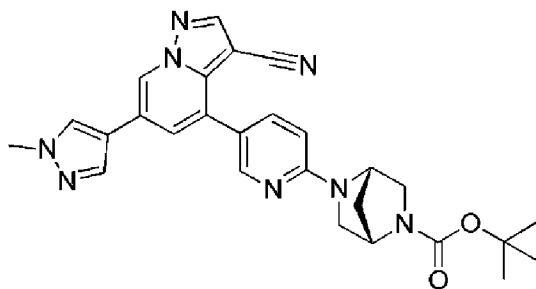


[00937] 4-(6-(4-(3,3-диметилбутаноил)-4,7-диазаспиро[2.5]-октан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00938] К раствору 4-(6-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5 мг, 0,0103 ммоль) в DCM (0,4 мл) добавляли DIEA (10,8 мкл, 0,0621 ммоль) и 3,3-диметилбутаноилхлорид (2,17 мкл, 0,0155 ммоль), и реакционную

смесь перемешивали при температуре окружающей среды 2 дня. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и осадок на фильтре споласкивали последовательно водой (1 мл) и Et₂O (2 × 1 мл), затем сушили под вакуумом с получением названного соединения (3,2 мг, 61% выход). MS (apci) m/z=509,2 (M+H).

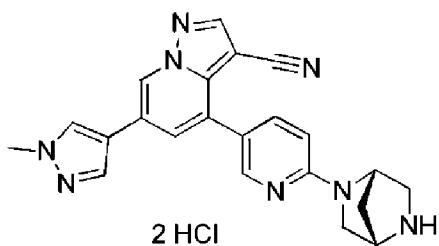
[00939] Пример 170



[00940] (1S,4S)-третбутил 5-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

[00941] (1S,4S)-третбутил 5-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение R3; 48 мг, 0,12 ммоль), 2 М водный раствор Na₂CO₃ (236 мкл, 0,47 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (5,5 мг, 0,0047 ммоль) добавляли последовательно к раствору 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения Р5; 35 мг, 0,0943 ммоль) в диоксане (0,4 мл). Полученную реакционную смесь продували азотом, затем герметизировали и перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли H₂O (5 мл). После интенсивного перемешивания, полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc/гексаны, затем 0-10% MeOH/EtOAc) с получением названного соединения (12,1 мг, 26% выход). MS (apci) m/z=497,1 (M+H).

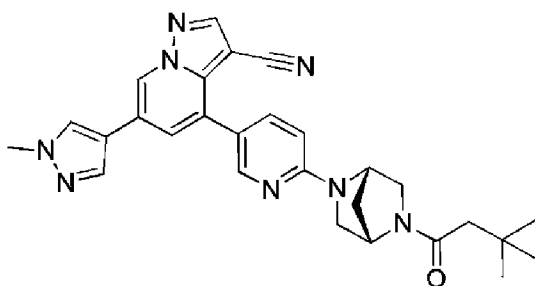
[00942] Пример 171



[00943] 4-(6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[00944] К суспензии (1S,4S)-третбутил 5-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (11 мг, 0,022 ммоль) в EtOH (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (301 мкл, 1,5 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Анализ методом LCMS показывал присутствие исходного материала. Добавляли дополнительное количество 5 М HCl в iPrOH (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем фильтровали. Осадок на фильтре споласкивали с помощью Et₂O (3 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (7,6 мг, 73% выход). MS (apci) m/z=397,1 (M+H).

[00945] Пример 172

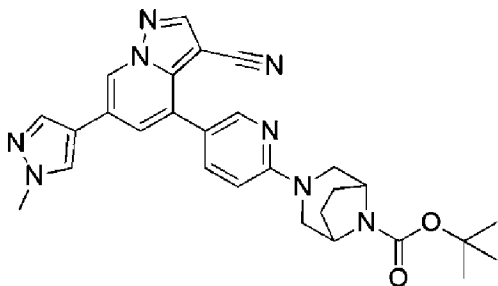


[00946] 4-(6-((1S,4S)-5-(3,3-диметилбутаноил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00947] DIEA (13,4 мкл, 0,0767 ммоль) и 3,3-диметилбутаноилхлорид (2,7 мкл, 0,019 ммоль) добавляли последовательно к суспензии 4-(6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (6 мг, 0,0128 ммоль) в DCM (0,4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при

температуре окружающей среды и затем гасили с помощью MeOH (0,1 мл). Раствор частично концентрировали под вакуумом и затем очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/EtOAc) с получением названного соединения (5,0 мг, 79% выход). MS (apci) $m/z=495,2$ (M+H).

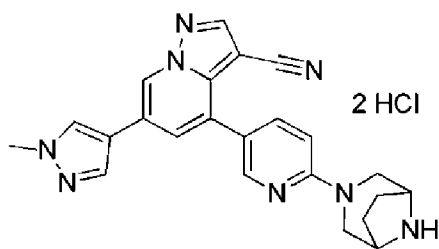
[00948] Пример 173



[00949] третбутил 3-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло-[3,2,1]октан-8-карбоксилат

[00950] К раствору 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната, (промежуточного соединения P5; 41,3 мг, 0,111 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли третбутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (промежуточное соединение R4; 60 мг, 0,144 ммоль). Полученную смесь обрабатывали 2 М водным раствором Na_2CO_3 (278 мкл, 0,56 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,42 мг, 0,0056 ммоль) и затем продували азотом, герметизировали и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли H_2O (10 мл) и фильтровали. Выделенные твердые вещества растворяли в МТВЕ. Водную фазу промывали с помощью DCM (10 мл), и объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения, загрязненного Ph_3PO , который удаляли путем растирания с МТВЕ (3 мл), с получением названного соединения (15,8 мг, 28% выход). MS (apci) $m/z=511,1$ (M+H).

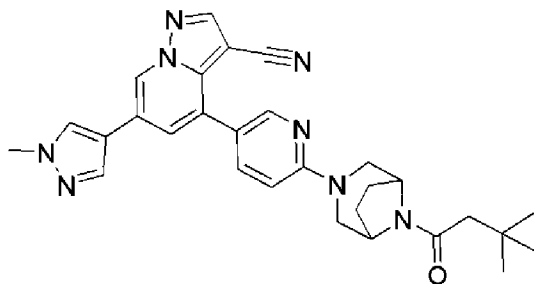
[00951] Пример 174



[00952] 4-(6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[00953] К суспензии третбутил 3-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (14,7 мг, 0,0288 ммоль) в EtOH (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (305 мкл, 1,53 ммоль). После перемешивания суспензии при температуре окружающей среды в течение 2 часов, добавляли дополнительное количество 5 М HCl в iPrOH (0,3 мл, 1,50 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Твердые вещества собирали фильтрацией, споласкивали с помощью Et₂O (3 мл) и затем сушили под вакуумом с получением названного соединения (10 мг, 72% выход). MS (apci) m/z=411,1 (M+H).

[00954] Пример 175

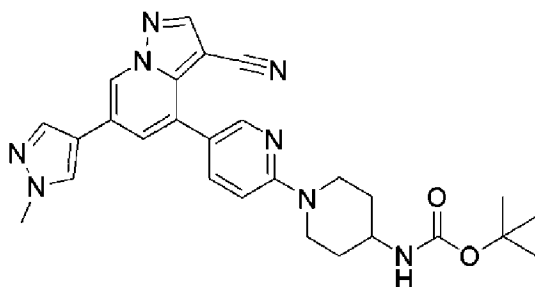


[00955] 4-(6-(8-(3,3-диметилбутаноил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00956] К раствору 4-(6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (4,5 мг, 0,00931 ммоль) в DCM (0,4 мл) добавляли DIEA (9,7 мкл, 0,056 ммоль) и 3,3-диметилбутаноилхлорид (2,0 мкл, 0,014 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и осадок на

филт্রে споласкивали с помощью Et₂O (3 × 1 мл) и затем сушили под вакуумом с получением названного соединения (4,7 мг, 99% выход). MS (apci) m/z=509,2 (M+H).

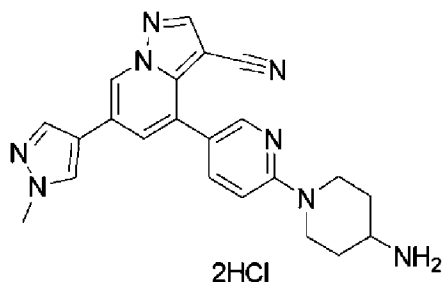
[00957] Пример 176



[00958] третбутил (1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-карбамат

[00959] В толстостенной пробирке, раствор 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметан-сульфоната (промежуточного соединения P5; 53,7 мг, 0,145 ммоль), третбутил (1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (промежуточного соединения R8; 70 мг, 0,174 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (8,4 мг, 0,0072 ммоль) в диоксане (1,2 мл) обрабатывали 2 М водным раствором Na₂CO₃ (362 мкл, 0,72 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом, герметизировали и затем нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (3 мл). Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества споласкивали дополнительным количеством с получением названного соединения (57,9 мг, 83% выход). MS (apci) m/z=499,1 (M+H).

[00960] Пример 177

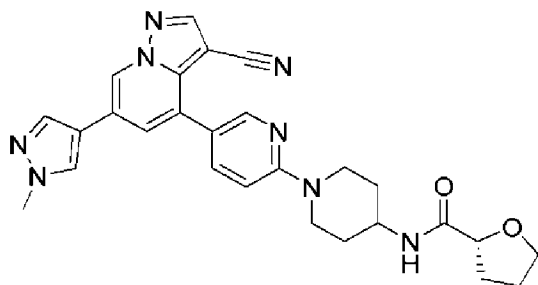


[00961] 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

дигидрохлорид

[00962] К суспензии третбутил (1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) - пиперидин-4-ил) карбамата (56 мг, 0,112 ммоль) в EtOH (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (449 мкл, 2,25 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 3 дней, полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества споласкивали с помощью Et₂O (3 мл) и затем сушили под вакуумом с получением названного соединения (44,7 мг, 84% выход). MS (apci) m/z=399,1 (M+H).

[00963] Пример 178



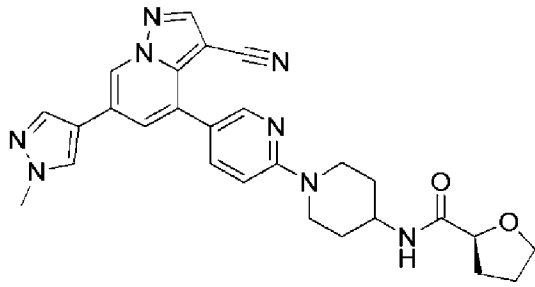
[00964] (R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) тетрагидрофуран-2-карбоксамид

[00965] 4-(6-(4-Аминопиперидин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (10 мг, 0,0212 ммоль) обрабатывали последовательно раствором (R)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (4,9 мг, 0,042 ммоль) в DMA (0,4 мл), DIEA (22 мкл, 0,13 ммоль) и NATU (12,1 мг, 0,032 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем непосредственно очищали хроматографией (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (10,6 мг, количественный выход). MS (apci) m/z=497,0 (M+H).

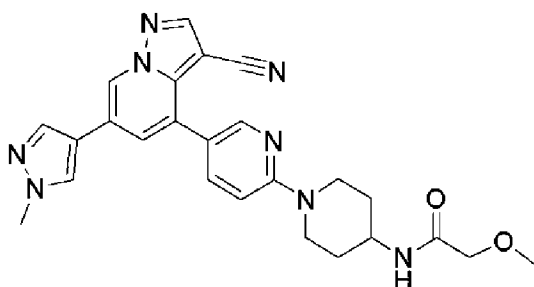
[00966] Соединения в таблице R получали в соответствии с методом, используемым для синтеза в примере 178, заменяя (R)-тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту на соответствующую кислоту, используемую в качестве исходного материала, и применяя DMA (или DMF) в качестве растворителя.

Таблица R

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
179		N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперидин-4-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид	485,1 (M+H)
180		(S)-N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперидин-4-ил)-2-гидроксипропанамид	471,1 (M+H)
181		(R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперидин-4-ил)-2-гидроксипропанамид	471,0 (M+H)

182		(S)-N-(1-(5-(3- циано-6-(1-метил-1H- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - пиперидин-4-ил) - тетрагидрофуран-2- карбоксамид	497,1 (M+H)
-----	---	---	----------------

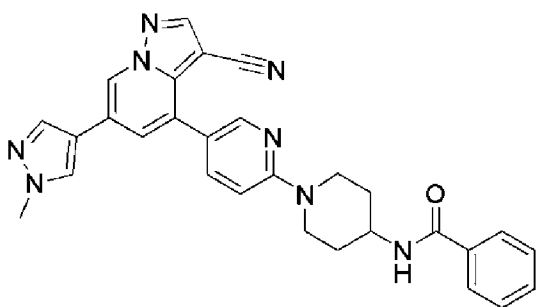
[00967] Пример 183



[00968] N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) -
пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) -2-
метоксияцетамид

[00969] Раствор 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил) пиридин-3-ил) -
6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила
дигидрохлорида (10 мг, 0,021 ммоль) в DMA (0,4 мл) обрабатывали
DIEA (15 мкл, 0,085 ммоль) и 2-метоксияцетилхлоридом (3,5 мг,
0,032 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивали в
течение ночи при температуре окружающей среды. Анализ методом
LCMS показывал, что реакция не идет, и было подозрение, что
происходит разложение галогенангидрида в кислоту. Поэтому,
реакционную смесь обрабатывали NATU (20 мг, 0,0526 ммоль). После
перемешивания реакционной смеси в течение еще 2 часов при
температуре окружающей среды, анализ методом LCMS указывал на
полное расходование исходного карбонитрила. Реакционную смесь
непосредственно очищали хроматографией (5-75% ACN/вода) с
получением названного соединения (8,5 мг, 85% выход). MS (apci)
m/z=471,1 (M+H).

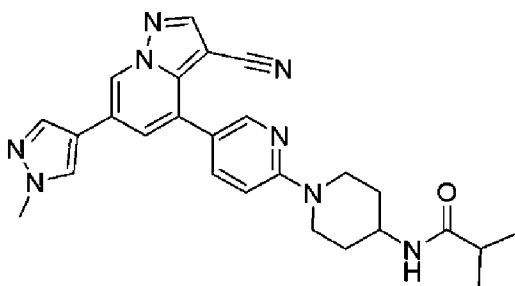
[00970] Пример 184



[00971] N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)бензамид

[00972] Раствор 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (8 мг, 0,017 ммоль) в DCM (0,3 мл) обрабатывали DIEA (11,82 мкл, 0,068 ммоль) и бензоилхлоридом (3,9 мкл, 0,034 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивали 2 дня при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали под вакуумом, и твердые вещества споласкивали с помощью Et₂O (3 × 1 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (4,8 мг, 56% выход). MS (apci) m/z=503,1 (M+H).

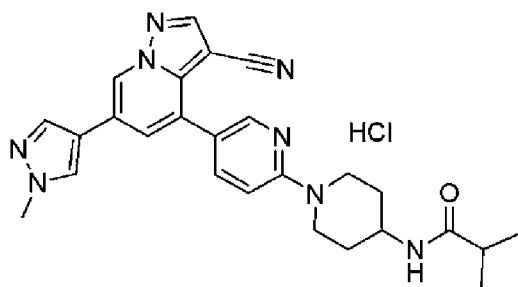
[00973] Пример 185



[00974] N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-изобутираид

[00975] Раствор 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (40 мг, 0,085 ммоль) в DMA (0,5 мл) обрабатывали DIEA (59 мкл, 0,34 ммоль) и изобутирилхлоридом (13,4 мкл, 0,13 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией (5-80%, ACN/вода) с получением названного соединения (26,4 мг, 66% выход). MS (apci) m/z=469,2 (M+H).

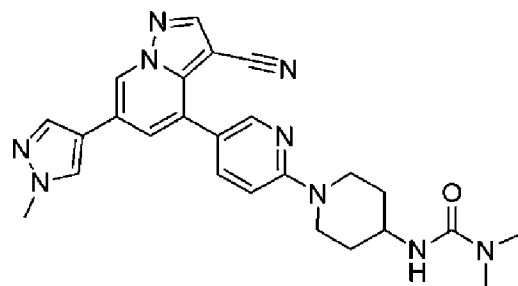
[00976] Пример 185a



[00977] N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-изобутирамида гидрохлорид

[00978] Раствор N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-изобутирамида (26,4 мг, 0,056 ммоль) в смеси 4:1 растворителей DCM/MeOH (3 мл) обрабатывали 5 М HCl в iPrOH (113 мкл, 0,56 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивали 10 минут при температуре окружающей среды и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с помощью Et₂O (5 мл) и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (30,3 мг, количественный выход). MS (apci) m/z=469,2 (M+H).

[00979] Пример 186

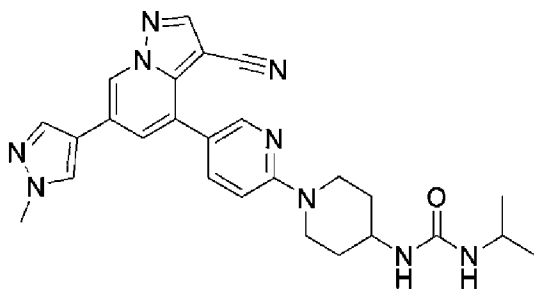


[00980] 3-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1,1-диметилмочевина

[00981] К суспензии 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,02121 ммоль) в DCM (0,2 мл) и DIEA (18 мкл, 0,11 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли хлорид диметилкарбаминового ангидрида (4,9 мкл, 0,053 ммоль). Суспензию перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем обрабатывали дополнительным количеством

DIEA (20 мкл, 0,1148 ммоль) и хлорида диметилкарбаминового ангидрида (10 мкл, 0,1090 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 4 дней, затем разбавляли с помощью ACN и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (6,4 мг, 64% выход). MS (apci) $m/z=470,2$ (M+H).

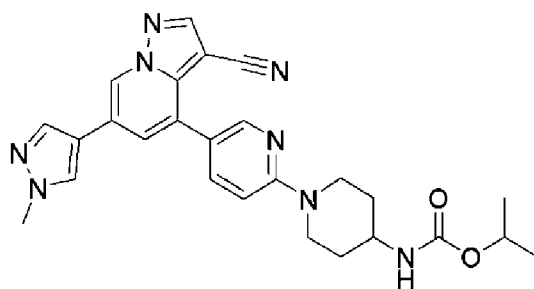
[00982] Пример 187



[00983] 1-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-изопропилмочевина

[00984] К суспензии 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,021 ммоль) в DCM (0,2 мл) и DIEA (18 мкл, 0,11 ммоль) добавляли 2-изоцианатопропан (2,7 мг, 0,032 ммоль). Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем фильтровали под вакуумом. Выделенные твердые вещества споласкивали с помощью Et₂O и сушили под вакуумом с получением названного соединения (7,3 мг, 71% выход). MS (apci) $m/z=484,2$ (M+H).

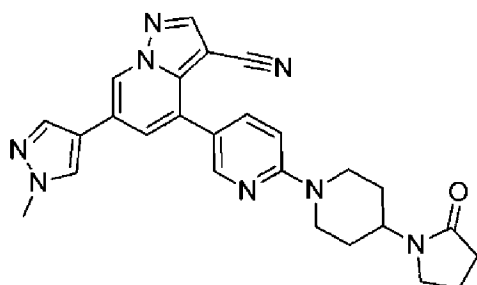
[00985] Пример 188



[00986] Изопропил 1-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-карбамат

[00987] К суспензии 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,021 ммоль) в DCM (0,2 мл) и DIEA (18 мкл, 0,11 ммоль) добавляли изопропилхлорформиат (3,9 мг, 0,032 ммоль). Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем фильтровали под вакуумом. Выделенные твердые вещества споласкивали с помощью Et₂O и сушили под вакуумом с получением названного соединения (5,7 мг, 55% выход). MS (apci) m/z=485,2 (M+H).

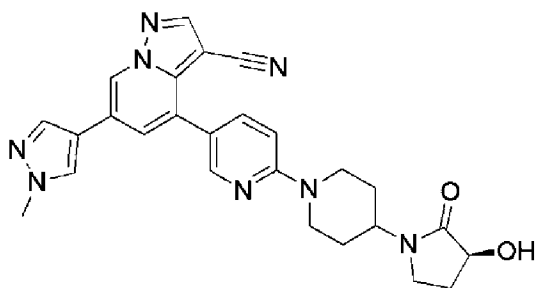
[00988] Пример 189



[00989] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-оксо-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00990] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение Р6; 13,6 мг, 0,043 ммоль) и 1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-он (21,6 мг, 0,13 ммоль) в DMSO (0,3 мл) объединяли в сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения. Полученную вязкую суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-90% ACN/вода). Хроматографические фракции, содержащие названное соединение, объединяли, концентрировали под вакуумом и затем растирали с МТВЕ с получением названного соединения (6,3 мг, 32% выход). MS (apci) m/z=467,1 (M+H).

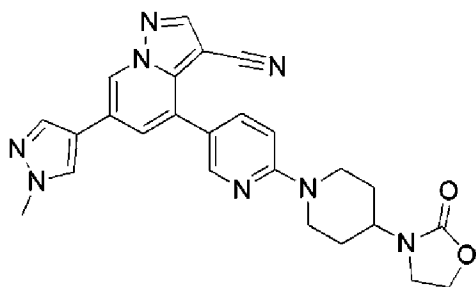
[00991] Пример 190



[00992] (S)-4-(6-(4-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил) пиперидин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[00993] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение Р6; 15 мг, 0,047 ммоль) и (S)-3-гидрокси-1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-он (26,0 мг, 0,14 ммоль) в DMSO (0,3 мл) объединяли в сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения. Полученную вязкую суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (12,4 мг, 55% выход). MS (apci) m/z=483,0 (M+H).

[00994] Пример 191

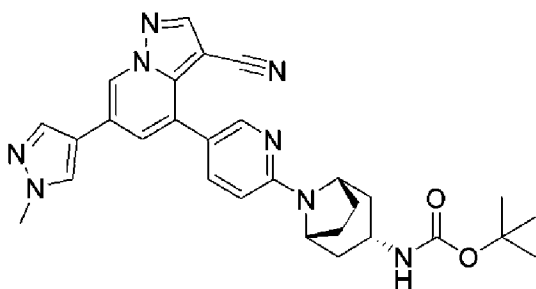


[00995] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-оксо-оксазолидин-3-ил) пиперидин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[00996] Раствор 3-(пиперидин-4-ил) оксазолидин-2-она гидрохлорида (29 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (0,5 мл) фильтровали через ионообменную смолу с основными свойствами (Stratospheres MP-HCO₃, 100 мг, 0,18 ммоль/г) и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в DMSO (0,3 мл) и добавляли в сосуд для проведения реакций при воздействии микроволнового

излучения, содержащий 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение Р6; 15 мг, 0,047 ммоль). Полученную вязкую суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (9,7 мг, 44% выход). MS (apci) m/z=469,1 (M+H).

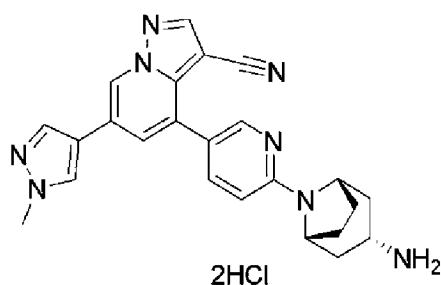
[00997] Пример 192



[00998] третбутил ((1R,3S,5S)-8-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат

[00999] В толстостенной пробирке, раствор 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения Р5; 45,4 мг, 0,12 ммоль), третбутил ((1R,3S,5S)-8-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-карбамата (промежуточного соединения R5; 63 мг, 0,15 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (7,1 мг, 0,0061 ммоль) в диоксане (1,2 мл) обрабатывали 2 М водным раствором Na₂CO₃ (306 мкл, 0,61 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли водой (13 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 17 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой (5-95% ACN/вода) с получением названного соединения (32,7 мг, 51% выход). MS (apci) m/z=525,2 (M+H).

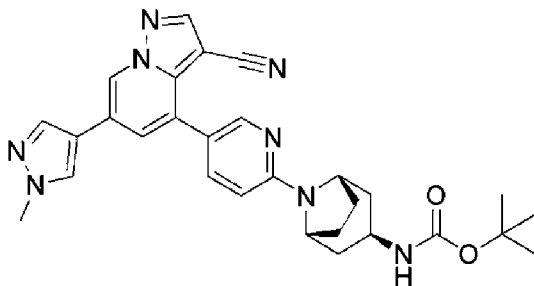
[001000] Пример 193



[001001] 4-(6-((1R,3S,5S)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]-октан-8-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001002] К суспензии третбутил ((1R,3S,5S)-8-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (31 мг, 0,0591 ммоль) в EtOH (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (414 мкл, 2,07 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 4 часов, анализ методом LCMS указывал на завершение реакции. Суспензию фильтровали, и твердые вещества споласкивали с помощью Et₂O (3 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (23,5 мг, 80% выход). MS (apci) m/z=425,1 (M+H).

[001003] Пример 194

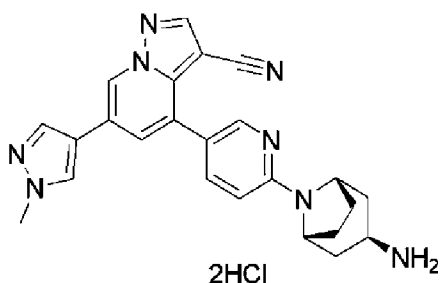


[001004] третбутил ((1R,3R,5S)-8-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат

[001005] В толстостенной пробирке, раствор 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметан-сульфоната (промежуточного соединения P5; 75 мг, 0,202 ммоль), третбутил ((1R,3R,5S)-8-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-карбамата (промежуточного соединения R9; 104 мг, 0,242 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (11,7 мг, 0,0101 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали

2 М водным раствором Na_2CO_3 (505 мкл, 1,01 ммоль). Полученную реакционную смесь продували N_2 , герметизировали и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли водой (3 мл) и EtOAc (5 мл) и перемешивали. Полученную эмульсию фильтровали, и фильтрат разбавляли дополнительным количеством воды (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой (5–95% ACN /вода) с получением названного соединения (25,9 мг, 24% выход). MS (apci) $m/z=525,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

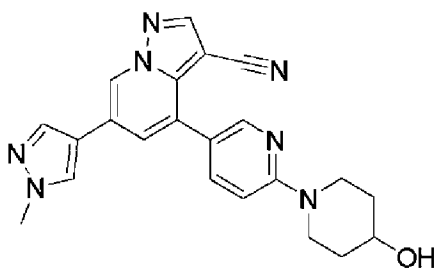
[001006] Пример 195



[001007] 4-(6-((1R,3r,5S)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]-октан-8-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001008] К суспензии третбутил ((1R,3r,5S)-8-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (24,8 мг, 0,0473 ммоль) в EtOH (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в $i\text{PrOH}$ (407 мкл, 2,03 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, полученную суспензию фильтровали, и твердые вещества споласкивали с помощью Et_2O (3 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (16,8 мг, 71% выход). MS (apci) $m/z=425,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

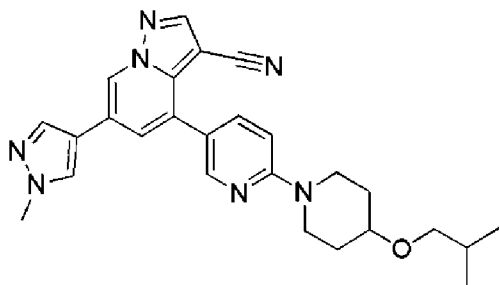
[001009] Пример 196



[001010] 4-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001011] В толстостенной пробирке, раствор 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил трифторметан-сульфоната (промежуточного соединения Р5; 44,9 мг, 0,121 ммоль), 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-ола (промежуточного соединения R6; 81 мг, 0,133 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,0 мг, 0,0061 ммоль) в диоксане (1,2 мл) обрабатывали 2 М водным раствором Na_2CO_3 (303 мкл, 0,61 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли H_2O (3 мл) и EtOAc (5 мл), перемешивали в течение 30 минут и фильтровали под вакуумом, споласкивая собранные твердые вещества последовательно водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Выделенные твердые вещества очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (14,0 мг, 29% выход). MS (apci) $m/z=400,1$ (M+H).

[001012] Пример 197

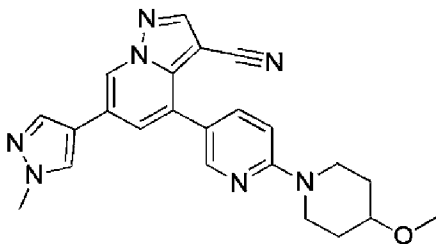


[001013] 4-(6-(4-изобутоксипиперидин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001014] 4-(6-фторпиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение Р6; 15 мг, 0,0471 ммоль) и 4-изобутоксипиперидин

(22,2 мг, 0,141 ммоль) в DMSO (0,2 мл) объединяли в сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения и подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (17,1 мг, 80% выход). MS (apci) $m/z=456,1$ (M+H).

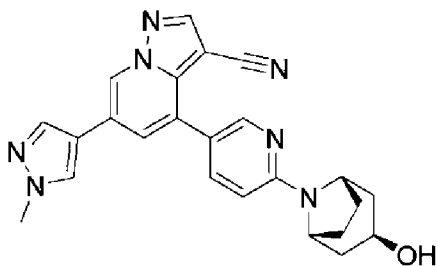
[001015] Пример 198



[001016] 4-(6-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001017] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение P6; 17 мг, 0,0534 ммоль) и 4-метоксипиперидин (18,5 мг, 0,160 ммоль) в DMSO (0,2 мл) объединяли в сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения и подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 30 минут. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-80% ACN/вода). Хроматографические фракции, содержащие названное соединение, объединяли, концентрировали под вакуумом и растирали с МТВЕ (1 мл) с получением названного продукта (12,4 мг, 56% выход). MS (apci) $m/z=414,1$ (M+H).

[001018] Пример 199

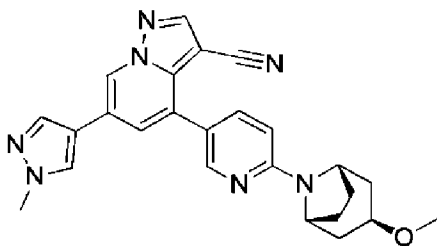


[001019] 4-(6-((1R,3r,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-

[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001020] В толстостенной пробирке, раствор 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения Р5; 35 мг, 0,094 ммоль), (1R,3r,5S)-8-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола (промежуточного соединения R7; 33 мг, 0,100 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,4 мг, 0,0047 ммоль) в диоксане (0,7 мл) обрабатывали 2 М водным раствором Na_2CO_3 (236 мкл, 0,47 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли H_2O (7 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/EtOAc) с получением названного соединения (3,5 мг, 9% выход). MS (apci) $m/z=426,1$ (M+H).

[001021] Пример 200

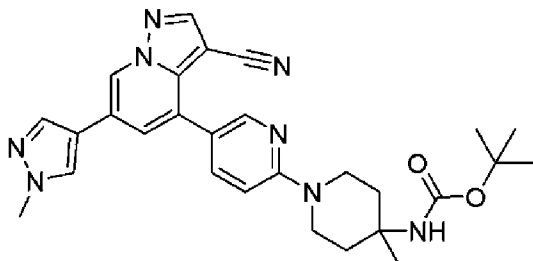


[001022] 4-(6-((1R,3r,5S)-3-метокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001023] Раствор (1R,3r,5S)-3-метокси-8-азабицикло[3,2,1]октана гидрохлорида (25 мг, 0,141 ммоль) в MeOH (0,5 мл) фильтровали через ионообменную смолу с основными свойствами (Stratospheres MP-HCO₃, 100 мг, 1,8 ммоль/г), и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DMSO (0,3 мл) и добавляли в сосуд для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения, содержащий 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение Р6; 15 мг, 0,047 ммоль). Полученную густую суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения

при 125°C в течение 2 часов. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-90% ACN/вода) с получением названного соединения (10,7 мг, 52% выход). MS (apci) $m/z=440,1$ (M+H).

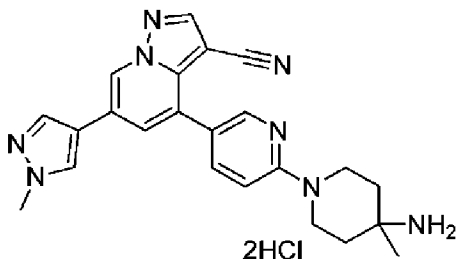
[001024] Пример 201



[001025] третбутил (1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001026] В сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения, 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение Р6; 30 мг, 0,094 ммоль) обрабатывали раствором третбутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (61 мг, 0,28 ммоль) в DMSO (0,4 мл). Полученную густую суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-90% ACN/вода) с получением названного соединения (41 мг, 85% выход). MS (apci) $m/z=513,1$ (M+H).

[001027] Пример 202

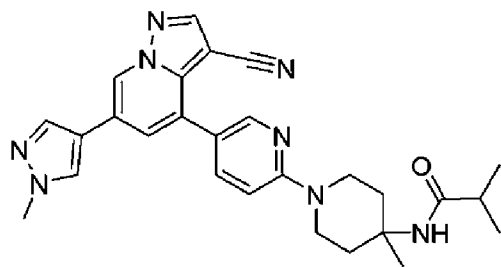


[001028] 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001029] К суспензии третбутил (1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (40 мг, 0,0780 ммоль) в EtOH (1

мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (2 мл, 10 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, полученную суспензию фильтровали, и твердые вещества споласкивали с помощью Et₂O (3 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (29,8 мг, 79% выход). MS (apci) m/z=413,1 (M+H).

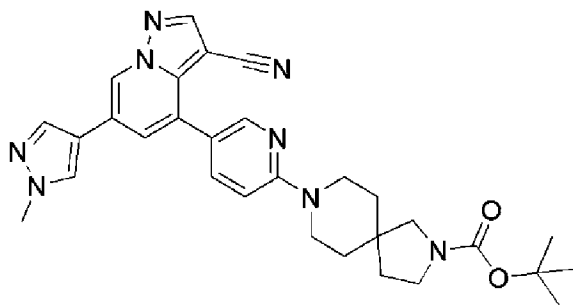
[001030] Пример 203



[001031] N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-изобутирамид

[001032] Раствор 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (8 мг, 0,016 ммоль) в DMA (0,2 мл) обрабатывали DIEA (11,48 мкл, 0,066 ммоль) и изобутирилхлоридом (2,6 мкл, 0,025 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, и полученную смесь непосредственно очищали хроматографией (5-80% ACN/вода) с получением названного соединения (7,0 мг, 88% выход). MS (apci) m/z=483,1 (M+H).

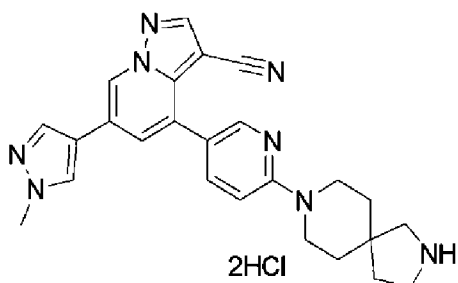
[001033] Пример 204



[001034] третбутил 8-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,8-дiazаспи-ро-[4,5]декан-2-карбоксилат

[001035] В сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения, 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение Р6; 15 мг, 0,047 ммоль) и третбутил 2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (34,0 мг, 0,14 ммоль) суспендировали в DMSO (0,4 мл). Полученную густую суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (17,0 мг, 67% выход). MS (apci) m/z=539,2 (M+H).

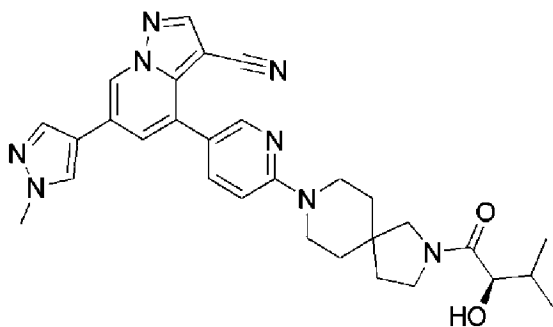
[001036] Пример 205



[001037] 4-(6-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001038] К суспензии третбутил 8-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (16 мг, 0,030 ммоль) в EtOH (0,1 мл) и DCM (0,1 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (208 мкл, 1,04 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 часов, полученную суспензию концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (14,9 мг, 98% выход). MS (apci) m/z=439,1 (M+H).

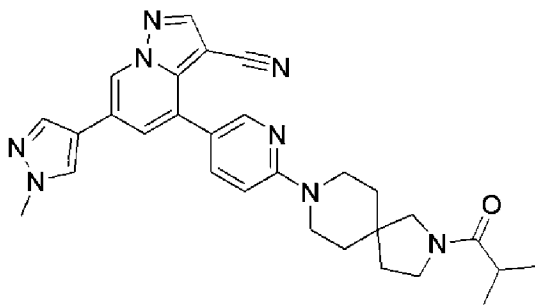
[001039] Пример 206



[001040] (R)-4-(6-(2-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001041] (R)-2-гидрокси-3-метилбутановую кислоту (1,7 мг, 0,015 ммоль) и HATU (4,5 мг, 0,012 ммоль) добавляли последовательно к раствору 4-(6-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5 мг, 0,0098 ммоль) и DIEA (22 мкл, 0,12 ммоль) в DMA (0,2 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 45 минут, реакционную смесь гасили водой (0,2 мл) и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-80% ACN/вода) с получением названного соединения (3,1 мг, 59% выход). MS (apci) m/z=539,2 (M+H).

[001042] Пример 207

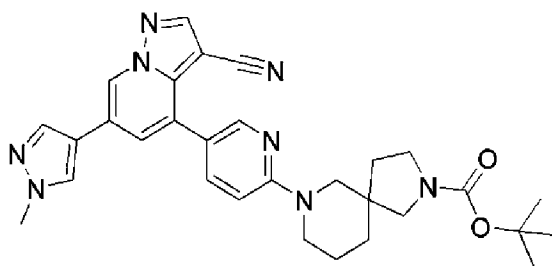


[001043] 4-(6-(2-изобутирил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001044] К раствору 4-(6-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5 мг, 0,01 ммоль) и DIEA (10,2 мкл, 0,058 ммоль) в DMA (0,2 мл) добавляли изобутирилхлорид (1,5 мкл, 0,015 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

температуре окружающей среды в течение 20 часов и затем разбавляли водой (3 мл) и перемешивали в течение еще 1 часа. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и осадок на фильтре споласкивали водой и сушили под вакуумом с получением названного соединения (1,9 мг, 38% выход). MS (apci) $m/z=509,2$ (M+H).

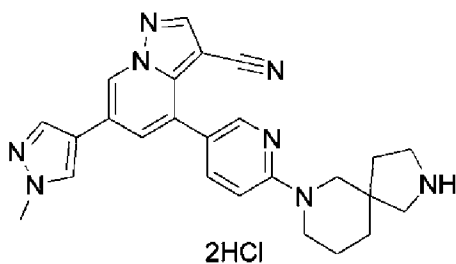
[001045] Пример 208



[001046] третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-карбоксилат

[001047] В сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения, 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение P6; 15 мг, 0,0471 ммоль) и третбутил 2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (34,0 мг, 0,141 ммоль) суспендировали в DMSO (0,2 мл). Полученную густую суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-90% ACN/вода) с получением названного соединения (16,0 мг, 63% выход). MS (apci) $m/z=539,2$ (M+H).

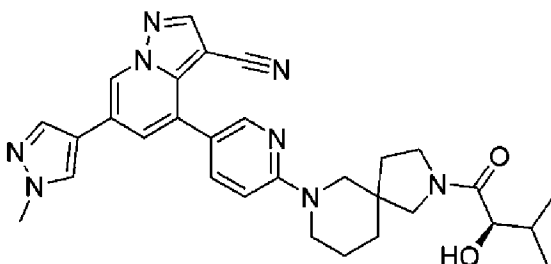
[001048] Пример 209



[001049] 4-(6-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001050] К раствору третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (15 мг, 0,028 ммоль) в EtOH (0,1 мл) и DCM (0,1 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (195 мкл, 0,98 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (13,9 мг, 98% выход). MS (apci) m/z=439,1 (M+H).

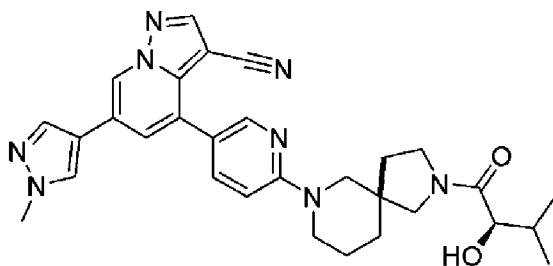
[001051] Пример 210



[001052] 4-(6-(2-((R)-2-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001053] (R)-2-гидрокси-3-метилбутановую кислоту (1,7 мг, 0,015 ммоль) и HATU (4,5 мг, 0,012 ммоль) добавляли последовательно к раствору 4-(6-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5 мг, 0,0098 ммоль) и DIEA (10 мкл, 0,059 ммоль) в DMA (0,2 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 часа, добавляли дополнительные количества HATU (4 мг, 0,011 ммоль) и (R)-2-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (2 мг, 0,018 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 90 минут. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-80% ACN/вода) с получением названного соединения (1:1 диастереоизомерной смеси, 1,11 мг, 21% выход. MS (apci) m/z=539,2 (M+H)) плюс индивидуальные диастереоизомеры, перечисленные в примерах 211 и 212 ниже.

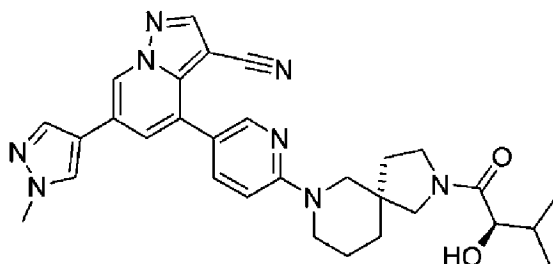
[001054] Пример 211



[001055] 4-(6-((S)-2-((R)-2-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001056] Диастереоизомерную смесь, полученную в примере 210, очищали путем хроматографического разделения с обращенной фазой, используя 5-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента. Выделяли индивидуальный диастереомерный изомер с более высоким значением R_f с получением названного соединения (0,25 мг, 4,7% выход). Абсолютная конфигурация центра хиральности для спироцикла была задана произвольно. MS (apci) $m/z=539,2$ (M+H).

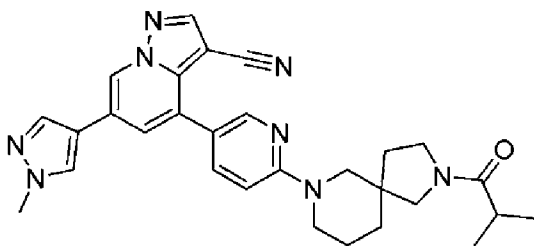
[001057] Пример 212



[001058] 4-(6-((R)-2-((R)-2-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001059] Диастереоизомерную смесь, полученную в примере 210, очищали путем хроматографического разделения с обращенной фазой, используя 5-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента. Выделяли индивидуальный диастереомерный изомер с более низким значением R_f с получением названного соединения (0,52 мг, 9,8% выход). Абсолютная конфигурация центра хиральности для спироцикла была задана произвольно. MS (apci) $m/z=539,2$ (M+H).

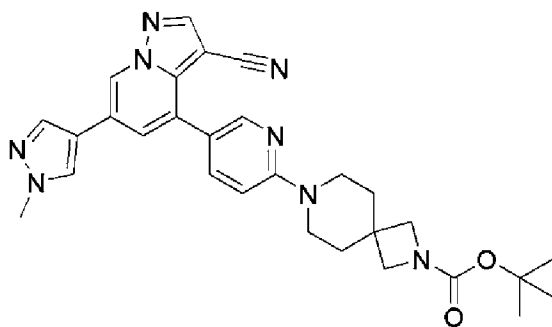
[001060] Пример 213



[001061] 4-(6-(2-изобутирил-2,7-диаза Spiro[4.5]декан-7-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001062] К раствору 4-(6-(2,7-диаза Spiro[4.5]декан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5 мг, 0,01 ммоль) и DIEA (10,2 мкл, 0,058 ммоль) в DMA (0,2 мл) добавляли изобутирилхлорид (1,55 мкл, 0,015 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов, затем разбавляли водой (3 мл) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом, затем очищали хроматографией с обращенной фазой (5-80% ACN/вода) с получением названного соединения (4,3 мг, 86% выход). MS (apci) $m/z=509,1$ (M+H).

[001063] Пример 214

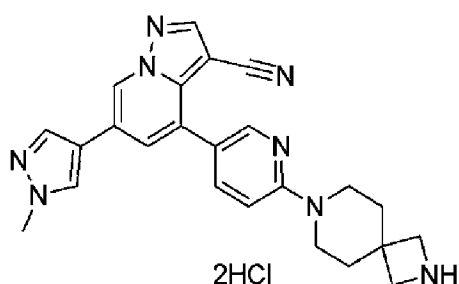


[001064] третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-карбоксилат

[001065] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение P6; 15 мг, 0,047 ммоль) и третбутил 2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-карбоксилат (32,0 мг, 0,14 ммоль) суспендировали в DMSO (0,2 мл) в сосуде для проведения реакций

при воздействии микроволнового излучения. Полученную густую суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (14,0 мг, 57% выход). MS (apci) $m/z=525,2$ (M+H). ^1H ЯМР (CDCl₃) δ 8,63 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,72 (с, 4H), 3,62 (м, 4H), 1,85 (м, 4H), 1,46 (с, 9H).

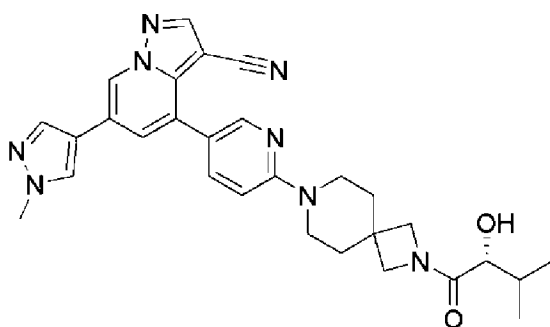
[001066] Пример 215



[001067] 4-(6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001068] К раствору третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (13 мг, 0,025 ммоль) в EtOH (0,1 мл) и DCM (0,1 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (198 мкл, 0,99 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 часов, полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и перемешивали в течение еще 2 дней, затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (11,0 мг, 89% выход). MS (apci) $m/z=425,1$ (M+H).

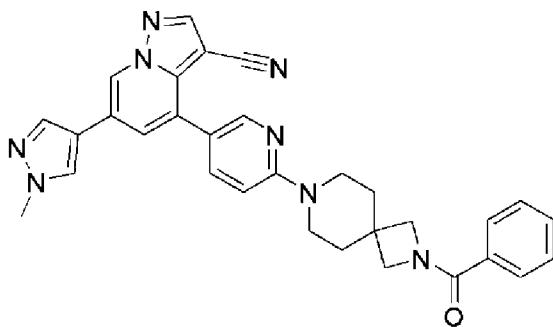
[001069] Пример 216



[001070] (R)-4-(6-(2-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001071] Добавляли последовательно (R)-2-гидрокси-3-метилбутановую кислоту (1,8 мг, 0,015 ммоль), затем HATU (4,6 мг, 0,012 ммоль) к раствору 4-(6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5 мг, 0,010 ммоль) и DIEA (11 мкл, 0,060 ммоль) в DMA (0,2 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 45 минут, реакционную смесь гасили водой (0,2 мл) и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-80% ACN/вода) с получением названного соединения (3,7 мг, 70% выход). MS (apci) m/z=525,1 (M+H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,64 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,91-3,98 (м, 4H), 3,81 (д, 1H), 3,65 (м, 4H), 3,19 (д, 1H), 1,86-1,93 (м, 5H), 1,05 (д, 3H), 0,88 (д, 3H).

[001072] Пример 217



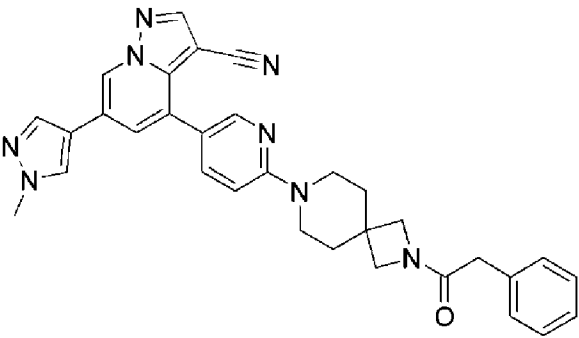
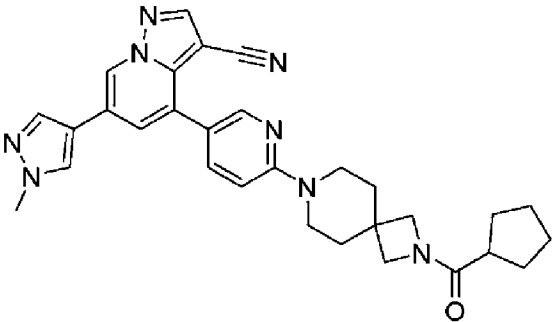
[001073] 4-(6-(2-бензоил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001074] Раствор 4-(6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5,4 мг, 0,011 ммоль) в DMA (0,2 мл) обрабатывали DIEA (11,4 мкл, 0,065 ммоль) и бензоилхлоридом (2,5 мкл, 0,022 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем гасили водой (0,1 мл) и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную

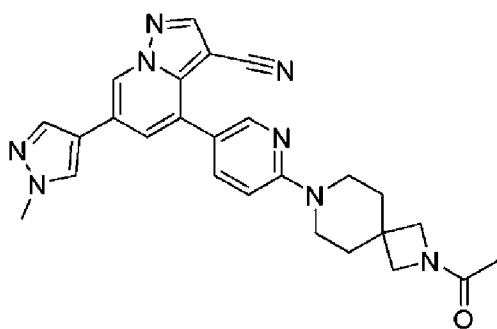
смесь разбавляли водой (2 мл) и фильтровали под вакуумом. Выделенные твердые вещества споласкивали водой и сушили под вакуумом с получением названного соединения (3,8 мг, 66% выход). MS (apci) $m/z=529,2$ (M+H).

[001075] Соединения в таблице S получали в соответствии с методом, используемым для синтеза в примере 217, заменяя бензоилхлорид на соответствующий хлорангидрид, используемый в качестве исходного материала.

Таблица S

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
218		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(2-(2-фенил-ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]-нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	543,2 (M+H)
219		4-(6-(2-(циклопентанкарбонил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	521,2 (M+H)

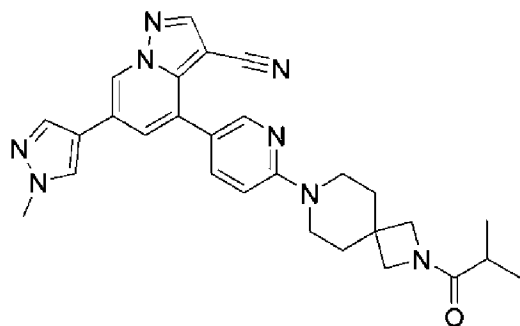
[001076] Пример 220



[001077] 4-(6-(2-ацетил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001078] Раствор 4-(6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (6,0 мг, 0,012 ммоль) в DMA (0,2 мл) обрабатывали DIEA (13 мкл, 0,072 ммоль) и 1 М ацетилхлоридом в DCM (24 мкл, 0,024 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 часа, реакционную смесь гасили водой (0,1 мл) и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-80% ACN/вода) с получением названного соединения (4,8 мг, 85% выход). MS (apci) m/z=467,1 (M+H).

[001079] Пример 221

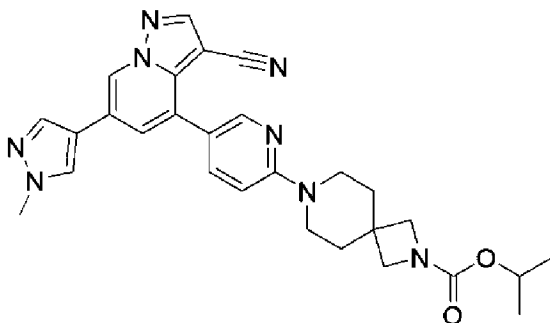


[001080] 4-(6-(2-изобутирил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001081] Раствор 4-(6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5 мг, 0,010 ммоль) в DMA (0,2 мл) обрабатывали DIEA (10,5 мкл, 0,060 ммоль) и изобутирилхлоридом (1,6 мкл, 0,015 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой (3 мл) и перемешивали в течение еще 3 часов. Реакционную смесь

экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-80% ACN/вода) с получением названного соединения (4,4 мг, 85% выход). MS (apci) $m/z=495,1$ (M+H).

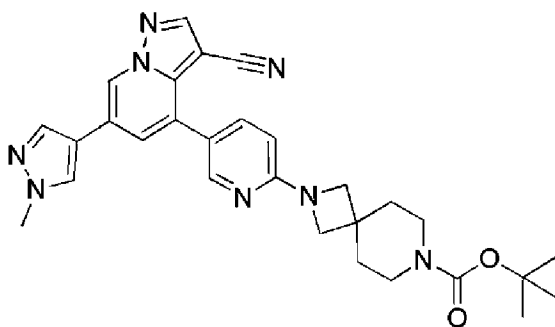
[001082] Пример 222



[001083] изопропил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-дiazаспиро-[3,5]нонан-2-карбоксилат

[001084] Раствор 4-(6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5,0 мг, 0,010 ммоль) в DMA (0,2 мл) обрабатывали DIEA (11 мкл, 0,060 ммоль) и 1 М изопропил-хлорформиатом в толуоле (20 мкл, 0,020 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 4 часов, реакционную смесь гасили водой (0,1 мл), разбавляли дополнительным количеством воды (2 мл) и фильтровали под вакуумом, ополаскивая твердые вещества водой. Твердые вещества сушили под вакуумом с получением названного соединения (2,9 мг, 57% выход). MS (apci) $m/z=511,2$ (M+H). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,63 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,91 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,75 (с, 4H), 3,63 (м, 4H), 1,86 (м, 4H), 1,26 (д, 6H).

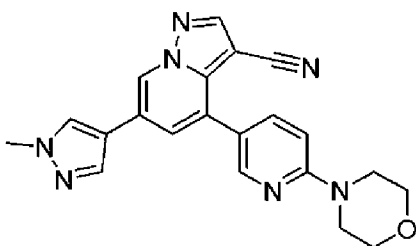
[001085] Пример 223



[001086] третбутил 2-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-2,7-диазаспиро-[3,5]нонан-7-карбоксилат

[001087] В сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения, смесь третбутил 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (85 мг, 0,38 ммоль), DIEA (44 мкл, 0,25 ммоль) и 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 40 мг, 0,13 ммоль) в DMSO (1 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения при 125°C в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь непосредственно очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (10-80% ацетонитрил/вода) с получением названного соединения (12 мг, 18% выход). MS (apci) $m/z=525,2$ (M+H).

[001088] Пример 224

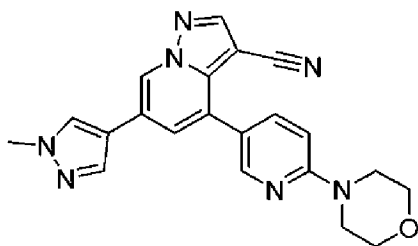


[001089] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-морфолино-пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001090] В сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения, смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 15 мг, 0,0471 ммоль) и морфолина (12,3 мкл, 0,128 ммоль) в DMSO (0,2 мл) подвергали воздействию

микроволнового излучения при 125°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-90% ACN/вода). Хроматографические фракции, содержащие названное соединение, объединяли, концентрировали и растирали с МТВЕ (2 мл) с получением названного соединения (4,0 мг, 22% выход). MS (apci) $m/z=386,1$ (M+H).

[001091] Пример 225



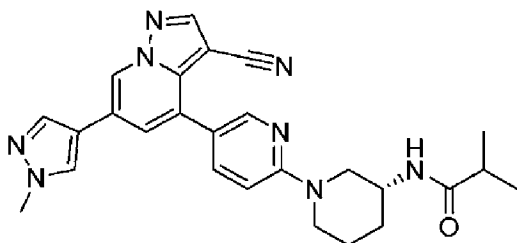
[001092] (S)-N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)-изобутирамид

[001093] Стадия 1. Получение (S)-4-(6-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 0,100 г, 0,314 ммоль), (S)-третбутил пиперидин-3-илкарбамата (0,252 г, 1,26 ммоль) и карбоната калия (0,174 г, 1,26 ммоль) в DMSO (6,28 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь затем подкисляли до pH 7 с помощью 1 М водного раствора HCl, и полученную суспензию фильтровали под вакуумом и споласкивали водой. Выделенные твердые вещества растворяли в 20% MeOH/DCM (5 мл), обрабатывали 4М HCl в диоксане (1 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного названного соединения в виде твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,106 г, 85% выход). MS (apci) $m/z=399,2$ (M+H).

[001094] Стадия 2. Получение (S)-N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперидин-3-ил)изобутирамида. К раствору (S)-4-(6-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-

пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (30 мг, 0,075 ммоль) и DIEA (0,079 мл, 0,45 ммоль) в DMA (2,5 мл) добавляли изомасляную кислоту (13,3 мг, 0,15 ммоль) и HATU (57,3 мг, 0,15 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (14,4 мг, 39% выход). MS (apci) m/z=469,2 (M+H).

[001095] Пример 226



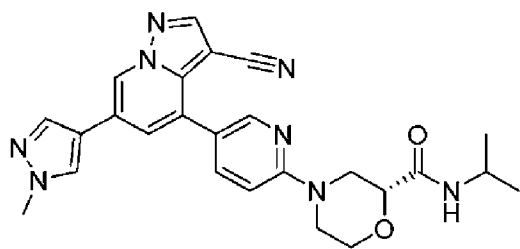
[001096] (R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)-изобутирамид

[001097] Стадия 1. Получение (R)-4-(6-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P6; 0,100 г, 0,314 ммоль), третбутил (R)-третбутил пиперидин-3-ил-карбамата (0,252 г, 1,26 ммоль) и карбоната калия (0,174 г, 1,26 ммоль) в DMSO (6,28 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли до pH 7 с помощью 1 М водного раствора HCl, и полученную суспензию фильтровали под вакуумом и споласкивали водой. Выделенные твердые вещества растворяли в 20% MeOH/DCM (5 мл), обрабатывали 4 М HCl в диоксане (1 мл) и концентрировали с получением неочищенного названного соединения в виде твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (apci) m/z=399,2 (M+H).

[001098] Стадия 2. Получение (R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) - пиперидин-3-ил) изобутирамида. К раствору (R)-4-(6-(3-аминопиперидин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (30 мг, 0,075 ммоль) и DIEA (0,066 мл, 0,38 ммоль) в DMA (2,5 мл) добавляли изомасляную кислоту (13,3 мг, 0,15 ммоль) и HATU (57,3 мг, 0,15 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0131 г, 37% выход). MS (apci) m/z=469,2 (M+H).

[001099] Пример 227

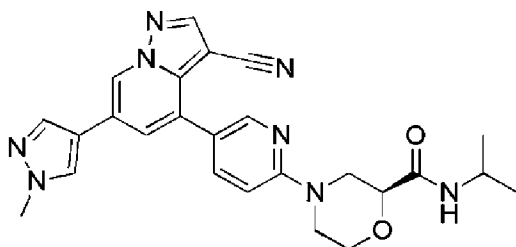


[001100] (R)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -N-изопропилморфолин-2-карбоксамид

[001101] Стадия 1. Получение (R)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) - морфолин-2-карбоновой кислоты. Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 0,100 г, 0,314 ммоль) в DMSO (3,14 мл) обрабатывали (R)-морфолин-2-карбоновой кислоты гидрохлоридом (0,211 г, 1,26 ммоль) и карбонатом калия (0,347 г, 2,51 ммоль). Полученную вязкую суспензию перемешивали и нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь затем подкисляли до pH 7 путем добавления 1 М водного раствора HCl. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, споласкивая твердые вещества водой, с получением названного соединения (0,091 г, 68% выход). MS (apci) m/z=430,0 (M+H).

[001102] Стадия 2. Получение (R)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилморфолин-2-карбоксамида. DIEA (0,051 мл, 0,29 ммоль), пропан-2-амин (6,9 мг, 0,12 ммоль) и HATU (56 мг, 0,15 ммоль) добавляли последовательно к раствору (R)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-морфолин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,058 ммоль) в DMA (1,9 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (4 ступени разделения, используя от 0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc до 0-10% MeOH/DCM) с получением названного соединения (0,0069 г, 25% выход). MS (apci) m/z=471,2 (M+H).

[001103] Пример 228



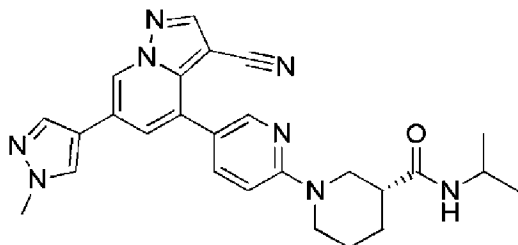
[001104] (S)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилморфолин-2-карбоксамид

[001105] Стадия 1. Получение (S)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-морфолин-2-карбоновой кислоты. Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P6; 0,100 г, 0,31 ммоль) в DMSO (3,14 мл) обрабатывали (S)-морфолин-2-карбоновой кислоты гидрохлоридом (0,211 г, 1,26 ммоль) и карбонатом калия (0,347 г, 2,51 ммоль). Полученную вязкую суспензию перемешивали и нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли до pH 7 с помощью 1 М водного раствора HCl. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, споласкивая твердые вещества водой, с получением

названного соединения (0,100 г, 74% выход). MS (apci) $m/z=430,0$ (M+H).

[001106] Стадия 2. Получение (S)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилморфолин-2-карбоксамида. DIEA (0,051 мл, 0,29 ммоль), пропан-2-амин (6,9 мг, 0,12 ммоль) и HATU (55,3 мг, 0,146 ммоль) добавляли последовательно к раствору (S)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-морфолин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,058 ммоль) в DMA (1,9 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (4 степени разделения, используя от 0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc до 0-10% MeOH/DCM) с получением названного соединения (5,6 мг, 20,0% выход). MS (apci) $m/z=471,2$ (M+H).

[001107] Пример 229



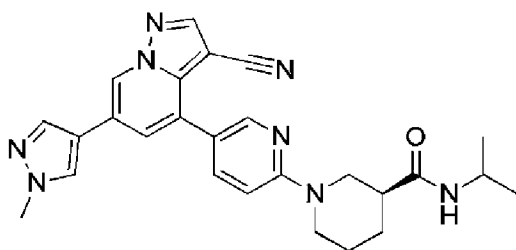
[001108] (R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперидин-3-карбоксамид

[001109] Стадия 1. Получение (R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты. Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P6; 300 мг, 0,942 ммоль) в DMSO (9,42 мл) обрабатывали (R)-пиперидин-3-карбоновой кислотой (487 мг, 3,77 ммоль) и карбонатом калия (521 мг, 3,77 ммоль). Полученную вязкую суспензию перемешивали и нагревали при 110°C в течение ночи. Затем доводили величину pH реакционную смесь до 7

насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, споласкивая твердые вещества водой с получением названного соединения (0,272 г, 68% выход). MS (apci) $m/z=428,2$ (M+H).

[001110] Стадия 2. Получение (R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперидин-3-карбоксамид. Пропан-2-амин (6,9 мг, 0,12 ммоль), DIEA (0,051 мл, 0,29 ммоль) и HATU (55,3 мг, 0,15 ммоль) добавляли последовательно к раствору (R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,058 ммоль) в DMA (2 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0147 г, 54% выход). MS (apci) $m/z=469,2$ (M+H).

[001111] Пример 230



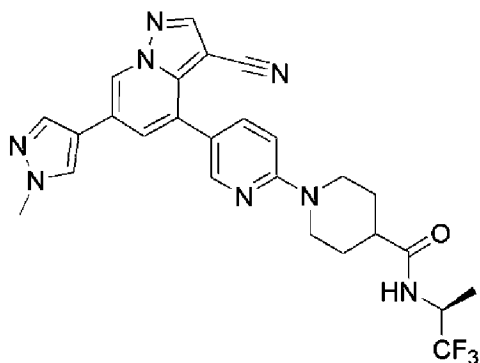
[001112] (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперидин-3-карбоксамид

[001113] Стадия 1. Получение (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты. Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P6; 100 мг, 0,31 ммоль) в DMSO (3 мл) обрабатывали (S)-пиперидин-3-карбоновой кислотой (162 мг, 1,26 ммоль) и карбонатом калия (174 мг, 1,26 ммоль). Полученную суспензию перемешивали и нагревали при 110°C в течение ночи.

Затем доводили величину pH реакционной смеси до 7 путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, споласкивая твердые вещества водой, с получением названного соединения (32,9 мг, 26% выход). MS (apci) $m/z=428,2$ (M+H).

[001114] Стадия 2. Получение (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперидин-3-карбоксамида. Пропан-2-амин (8,3 мг, 0,14 ммоль), DIEA (0,061 мл, 0,35 ммоль) и HATU (53,4 мг, 0,14 ммоль) добавляли последовательно к раствору (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,070 ммоль) в DMA (2,3 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0204 г, 62% выход). MS (apci) $m/z=469,2$ (M+H).

[001115] Пример 231



[001116] (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксамида

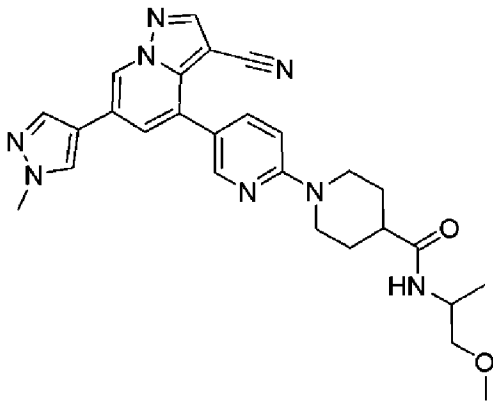
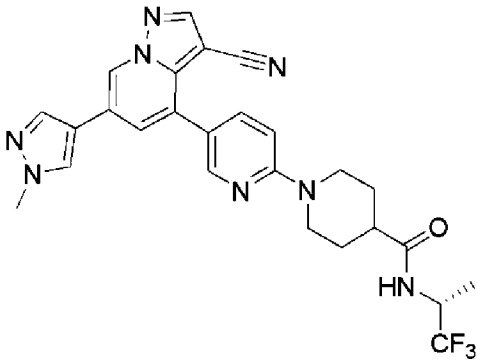
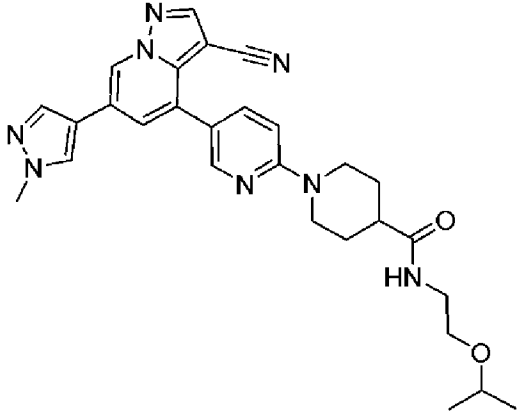
[001117] Стадия 1. Получение 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P6; 1,00 г, 3,14 ммоль) в DMSO (31,4

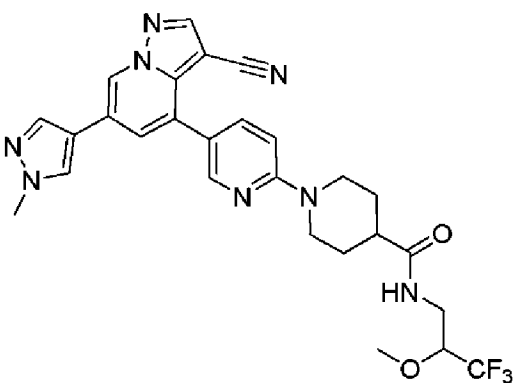
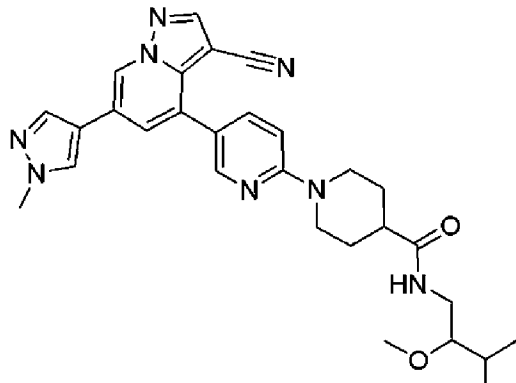
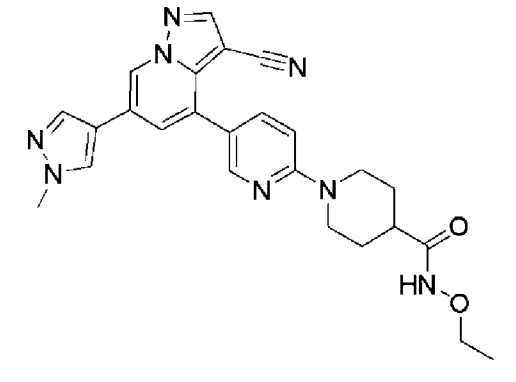
мл) обрабатывали пиперидин-4-карбоновой кислотой (1,623 г, 12,57 ммоль) и карбонатом калия (1,737 г, 12,57 ммоль). Полученную вязкую суспензию перемешивали и нагревали при 110°C в течение ночи. Затем доводили величину pH реакционной смеси до 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, споласкивая твердые вещества водой, с получением названного соединения (1,077 г, 80% выход). MS (apci) $m/z=428,2$ (M+H).

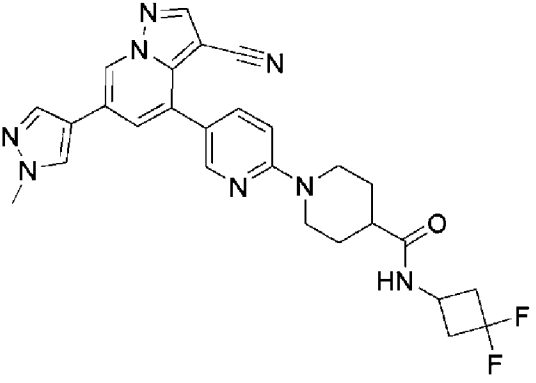
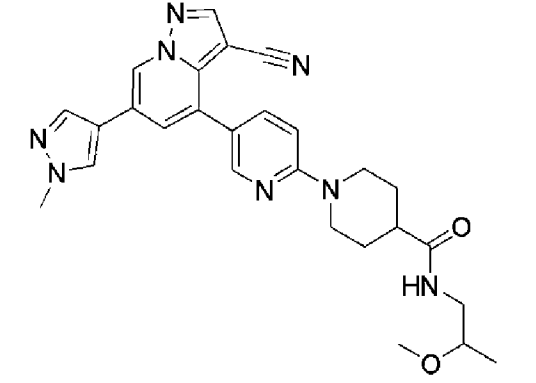
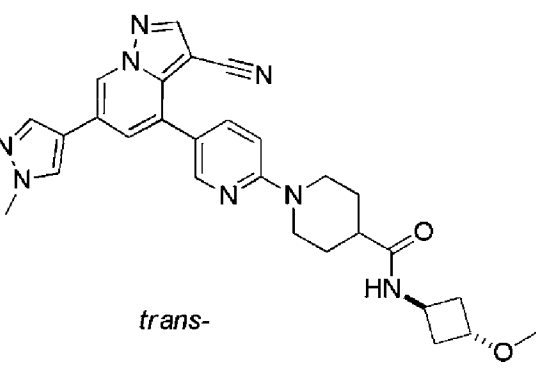
[001118] Стадия 2. Получение (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид. (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (13,2 мг, 0,12 ммоль), DIEA (0,051 мл, 0,29 ммоль) и HATU (44,5 мг, 0,12 ммоль) добавляли последовательно к раствору 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (25 мг, 0,058 ммоль) в DMA (2 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0151 г, 49% выход). MS (apci) $m/z=523,2$ (M+H).

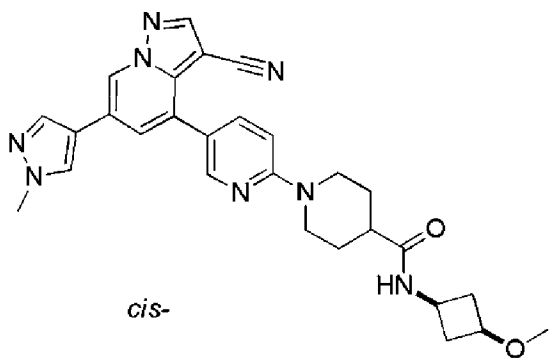
[001119] Соединения в таблице T получали и очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 231, заменяя (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин на соответствующий амин, используемый в качестве исходных материалов.

Таблица Т

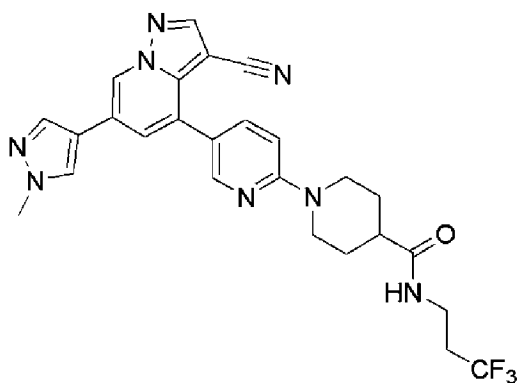
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
232		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	499,3 (M+H)
233		(R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-пиперидин-4-карбоксамид	523,2 (M+H)
234		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-(2-изопропоксиэтил)-пиперидин-4-карбоксамид	513,3 (M+H)

235		1- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N- (3, 3, 3-трифтор-2-метоксипропил) - пиперидин-4- карбоксамид	553, 2 (M+H)
236		1- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N- (2-метокси-3-метил-бутил) пиперидин-4- карбоксамид	527, 3 (M+H)
237		1- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N- этоксипиперидин-4- карбоксамид	471, 2 (M+H)

238		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)пиперидин-4-карбоксамид	517,1 (M+H)
239		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-(2-метоксипропил)-пиперидин-4-карбоксамид	499,1 (M+H)
240		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)-пиперидин-4-карбоксамид	511,2 (M+H)

241	 <i>cis-</i>	1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N-((1s,3s)-3-метокси-циклобутил) - пиперидин-4-карбоксамид	511,2 (M+H)
-----	--	---	----------------

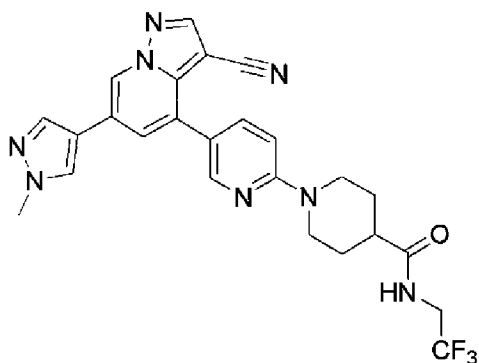
[001120] Пример 242



[001121] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -N-(3,3,3-трифтор-пропил) пиперидин-4-карбоксамид

[001122] К раствору 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновой кислоты (25 мг, 0,058 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,0102 мл, 0,058 ммоль), 3,3,3-трифторпропиламин (6,6 мг, 0,058 ммоль) и HBTU (24,4 мг, 0,064 ммоль). После перемешивания при 40°C в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,017 г, 55% выход). MS (apci) m/z=523,1 (M+H).

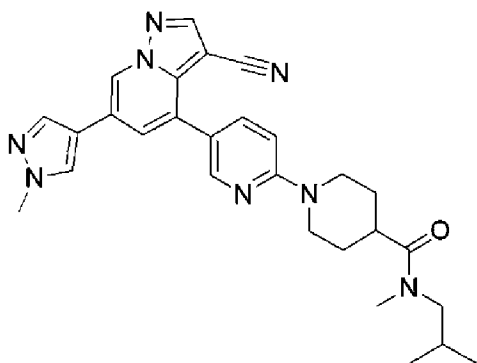
[001123] Пример 243



[001124] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксамид

[001125] К раствору 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,025 г, 0,05849 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,0102 мл, 0,0585 ммоль), 2,2,2-трифторэтанамина (5,8 мг, 0,058 ммоль) и HBTU (0,0244 г, 0,0643 ммоль). После перемешивания при 40°C в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (0-80% ACN/вода) с получением названного соединения (8,8 мг, 28% выход). MS (apci) m/z=509,1 (M+H).

[001126] Пример 244



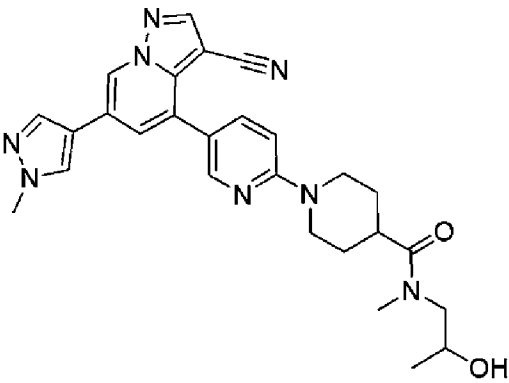
[001127] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-N-метилпиперидин-4-карбоксамид

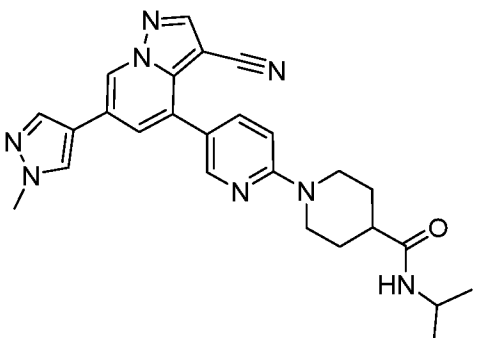
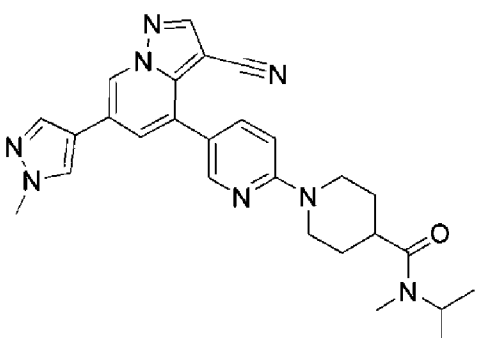
[001128] N-метилизобутиламин (5,1 мг, 0,058 ммоль), DIEA (0,010 мл, 0,058 ммоль) и HBTU (24,4 мг, 0,064 ммоль) добавляли последовательно к раствору 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-

4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновой кислоты (25 мг, 0,058 ммоль) в DMF (2 мл). После перемешивания при 30°C в течение ночи, реакционную смесь гасили водой, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали под вакуумом, и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,019 г, 64% выход). MS (apci) m/z=497,2 (M+H).

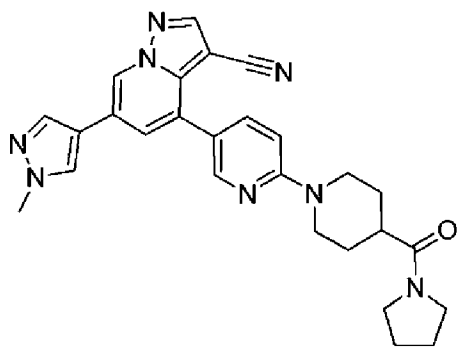
[001129] Соединения в таблице U получали и очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 244, заменяя N-метилизобутиламин на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала.

Таблица U

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
245		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло [1,5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N-(2-гидрокси-пропил) -N-метил-пиперидин-4-карбоксамид	499,2 (M+H)

246		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперидин-4-карбоксамид	469,2 (M+H)
247		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-изопропил-N-метилпиперидин-4-карбоксамид	483,3 (M+H)

[001130] Пример 248

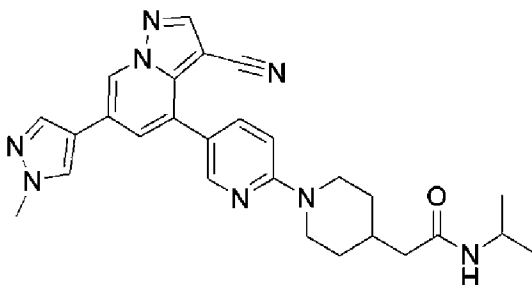


[001131] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001132] Раствор 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,23 ммоль) в THF (4 мл) охлаждали до -5°C и затем обрабатывали с помощью TEA (0,098 мл, 0,70 ммоль) и этилхлорформиата (0,11 мл, 1,170 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, и затем

добавляли пирролидин (0,097 мл, 1,17 ммоль). После перемешивания при -5°C в течение 30 минут, реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов, и затем добавляли еще несколько капель ТЕА и пирролидина. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 1 часа, затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0045 г, 4% выход). MS (apci) $m/z=481,1$ (M+H).

[001133] Пример 249



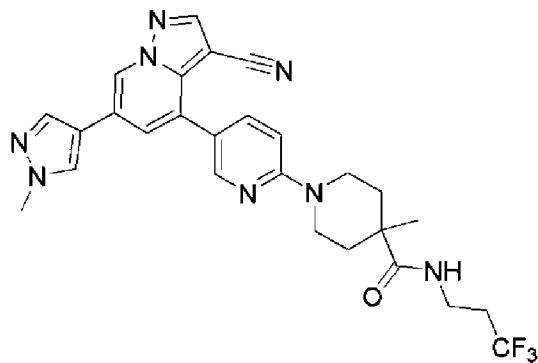
[001134] 2-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-N-изопропилацетамид

[001135] Стадия 1. Получение 2-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперидин-4-ил)уксусной кислоты. Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 0,309 г, 0,97 ммоль) в DMSO (9,7 мл) обрабатывали 2-(пиперидин-4-ил)уксусной кислотой (0,556 г, 3,88 ммоль) и карбонатом калия (0,537 г, 3,88 ммоль). Полученную суспензию перемешивали и нагревали при 110°C в течение ночи. Затем доводили величину pH реакционной смеси до 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, споласкивая твердые вещества водой, с получением названного соединения (0,1924 г, 45% выход). MS (apci) $m/z=442,2$ (M+H).

[001136] Стадия 2. Получение 2-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-

1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) - пиперидин-4-ил) -N-изопропилацетамида. Пропан-2-амин (0,00669 г, 0,113 ммоль), DIEA (0,049 мл, 0,283 ммоль) и HATU (0,0431 г, 0,113 ммоль) добавляли последовательно к раствору 2-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) уксусной кислоты (0,025 г, 0,0566 ммоль) в DMA (1,89 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,014 г, 51% выход). MS (apci) m/z=483,3 (M+H).

[001137] Пример 250



[001138] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -4-метил-N-(3,3,3-трифторпропил) пиперидин-4-карбоксамид

[001139] Стадия 1. Получение 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -4-метил-пиперидин-4-карбоновой кислоты. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P6; 0,45 г, 1,41 ммоль), 4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (0,81 г, 5,66 ммоль) и карбоната калия (0,78 г, 5,66 ммоль) в DMSO (14 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Затем доводили величину pH реакционной смеси до 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества

споласкивали водой с получением неочищенного названного продукта в виде твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (apci) $m/z=442,2$ (M+H).

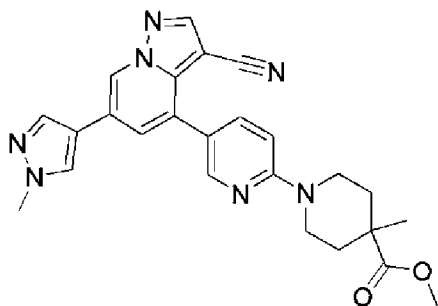
[001140] Стадия 2. Получение 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоксамид. К раствору 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (25 мг, 0,056 ммоль) в DMA (1,9 мл) добавляли 3,3,3-трифторпропиламин (12,8 мг, 0,11 ммоль), DIEA (0,050 мл, 0,28 ммоль) и HATU (43,1 мг, 0,11 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0234 г, 73% выход). MS (apci) $m/z=537,2$ (M+H).

[001141] Соединения в таблице V получали и очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 250, заменяя 3,3,3-трифторпропиламин на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала.

Таблица V

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
251		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N-изопропил-4-метилпиперидин-4-карбоксамид	483, 3 (M+H)
252		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N-(1-метоксипропан-2-ил) -4-метил-пиперидин-4-карбоксамид	513, 3 (M+H)
253		(R) -1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -4-метил-N-(1, 1, 1-трифторпропан-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид	537, 3 (M+H)

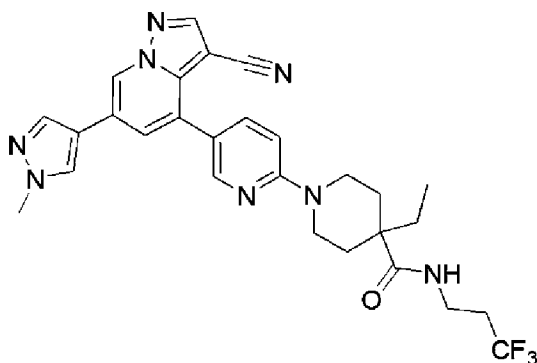
[001142] Пример 254



[001143] Метил 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилат

[001144] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 0,060 г, 0,188 ммоль), метил 4-метил-4-пиперидинкарбоксилата (0,119 г, 0,754 ммоль) и карбоната калия (0,104 г, 0,754 ммоль) в DMSO (1,88 мл) нагревали в течение ночи при 110°C. Величину pH реакционной смеси затем доводили до 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом и споласкивали водой и гексанами с получением названного соединения (0,0451 г, 50% выход). MS (apci) m/z=456,2 (M+H).

[001145] Пример 255



[001146] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоксамид

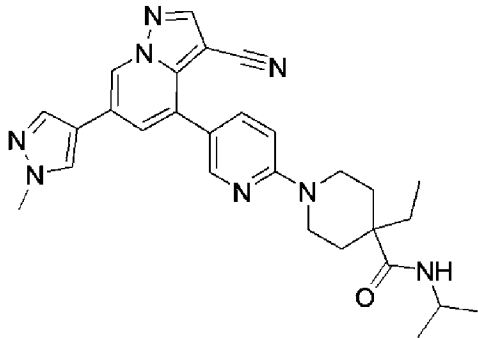
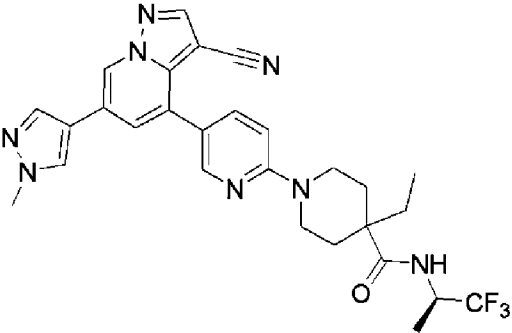
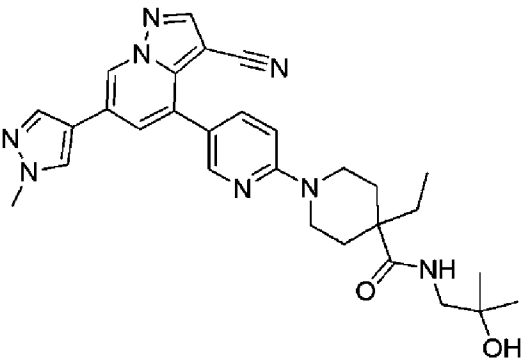
[001147] Стадия 1. Получение 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 0,300 г, 0,942 ммоль), 4-

этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (0,593 г, 3,77 ммоль) и карбоната калия (0,521 г, 3,77 ммоль) в DMSO (9,4 мл) нагревали в течение ночи при 110°C. Величину pH реакционной смеси затем доводили до 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученную суспензию фильтровали под вакуумом и споласкивали водой с получением названного соединения (0,176 г, 41% выход). MS (apci) $m/z=456,2$ (M+H).

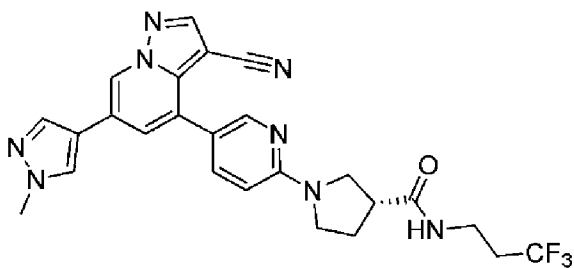
[001148] Стадия 2. Получение 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоксамид. 3,3,3-Трифторпропан-1-амин (12,4 мг, 0,11 ммоль), DIEA (0,0478 мл, 0,274 ммоль) и HATU (41,7 мг, 0,110 ммоль) добавляли последовательно к раствору 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (25 мг, 0,055 ммоль) в DMA (1,83 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0072 г, 24% выход). MS (apci) $m/z=551,2$ (M+H).

[001149] Соединения в следующей таблице W получали и очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 255, заменяя 3,3,3-трифторпропиламин на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала.

Таблица W

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (арсi) m/z
256		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-4-этил-N-изопропил-пиперидин-4-карбоксамид	497,2 (M+H)
257		(R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-4-этил-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил) пиперидин-4-карбоксамид	551,1 (M+H)
258		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-4-этил-N-(2-гидрокси-2-метил-пропил) пиперидин-4-карбоксамид	527,3 (M+H) 549,3 (M+Na)

[001150] Пример 259



[001151] (R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-карбоксами́д

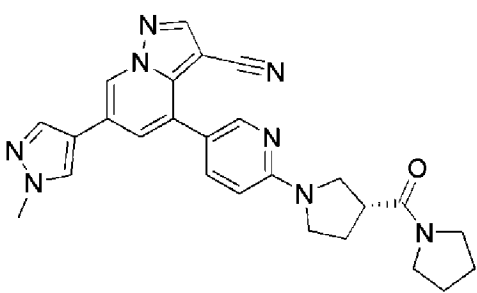
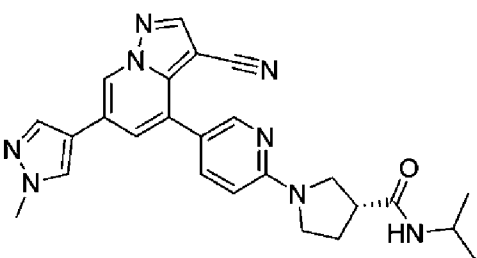
[001152] Стадия 1. Получение (R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пирролидин-3-карбоновой кислоты. Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 0,300 г, 0,9425 ммоль) в DMSO (9,425 мл) обрабатывали (R)-пирролидин-3-карбоновой кислотой (0,4340 г, 3,770 ммоль) и карбонатом калия (0,5210 г, 3,770 ммоль). Полученную вязкую суспензию перемешивали и нагревали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь подкисляли до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученную суспензию разбавляли водой и соевым раствором и затем фильтровали под вакуумом, споласкивая твердые вещества водой и гексанами, с получением названного соединения (0,31 г, 79% выход). MS (apci) m/z=414,1 (M+H).

[001153] Стадия 2. Получение (R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-карбоксамида. 3,3,3-Трифторпропан-1-амин (13,7 мг, 0,121 ммоль), DIEA (0,0527 мл, 0,30 ммоль) и HATU (46,0 мг, 0,12 ммоль) добавляли последовательно к раствору (R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,060 ммоль) в DMA (2,0 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в

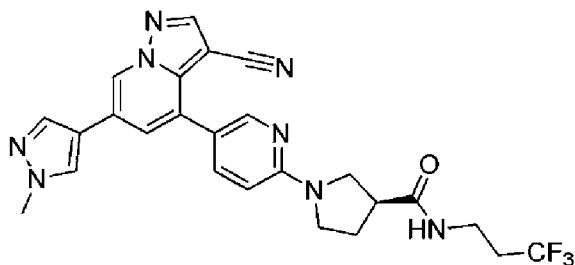
EtOAc) с получением названного соединения (18,5 мг, 59% выход).
MS (apci) $m/z=509,1$ (M+H).

[001154] Соединения в таблице X получали и очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 259, заменяя 3,3,3-трифторпропан-1-амин на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала.

Таблица X

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
260		(R)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(3-(пирролидин-1-карбонил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	467,2 (M+H)
261		(R)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропил-пирролидин-3-карбоксамид	455,2 (M+H)

[001155] Пример 262



[001156] (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-карбоксамид

[001157] Стадия 1. Получение (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-

пирролидин-3-карбоновой кислоты. Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P6; 0,300 г, 0,9425 ммоль) в DMSO (9,425 мл) обрабатывали (S)-пирролидин-3-карбоновой кислотой (0,434 г, 3,77 ммоль) и карбонатом калия (0,521 г, 3,77 ммоль). Полученную вязкую суспензию перемешивали и нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь затем подкисляли до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученную суспензию разбавляли водой и соевым раствором и затем фильтровали под вакуумом, ополаскивая твердые вещества водой и гексанами, с получением названного соединения (0,523 г, количественный выход). MS (apci) $m/z=414,2$ ($M+H$).

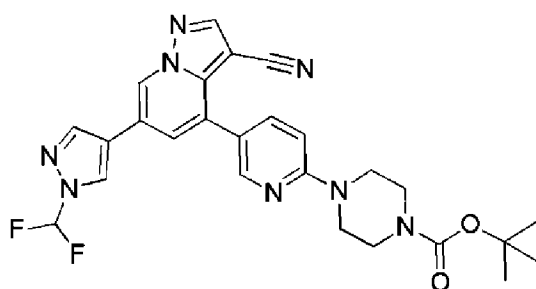
[001158] Стадия 2. Получение (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-карбоксамид. 3,3,3-Трифторпропан-1-амин (0,0137 г, 0,121 ммоль), DIEA (0,0527 мл, 0,302 ммоль) и HATU (0,0460 г, 0,121 ммоль) добавляли последовательно к раствору (S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,025 г, 0,0605 ммоль) в DMA (2,02 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0141 г, 45% выход). MS (apci) $m/z=509,2$ ($M+H$).

[001159] Соединения в таблице Y получали и очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 262, заменяя 3,3,3-трифторпропан-1-амин на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала.

Таблица Y

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
263		(S)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(3-(пирролидин-1-карбонил) пирролидин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	467,2 (M+H)
264		(S)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-изопропил-пирролидин-3-карбоксамид	455,2 (M+H)

[001160] Пример 265

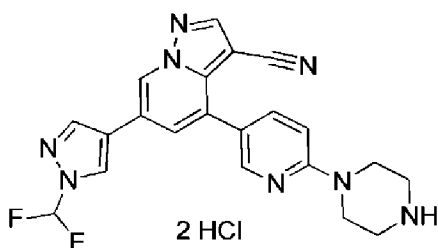


[001161] третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат

[001162] В толстостенной пробирке, третбутил 4-(5-(3-циано-6-(((трифторметил) сульфонил) окси) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение P14; 150 мг, 0,271 ммоль), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (133

мг, 0,543 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31,4 мг, 0,0271 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (679 мкл, 1,36 ммоль) в диоксане (20 мл) продували азотом, затем герметизировали и нагревали при 100°C в течение ночи при перемешивании. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и фильтровали, и твердые вещества споласкивали водой и Et_2O и затем сушили на воздухе с получением названного соединения (124 мг, 88% выход). MS (apci) $m/z=521,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

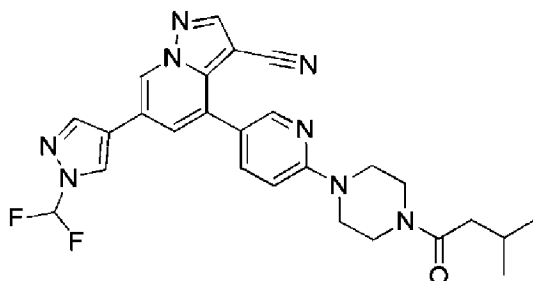
[001163] Пример 266



[001164] 6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001165] К раствору третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0,231 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 5 М HCl в $i\text{PrOH}$ (231 мкл, 1,15 ммоль). После перемешивания полученной суспензии при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (111 мг, 98% выход). MS (apci) $m/z=421,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

[001166] Пример 267

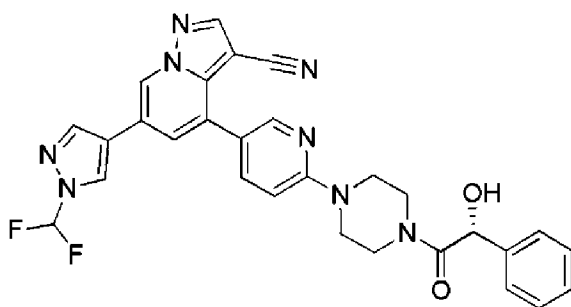


[001167] 6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001168] К раствору 6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-

(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,020 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли 3-метилбутаноилхлорид (3,7 мг, 0,030 ммоль) и ТЕА (8,5 мкл, 0,061 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (0-60% ACN/вода) с получением названного соединения (3,4 мг, 33% выход). MS (apci) m/z=505,1 (M+H).

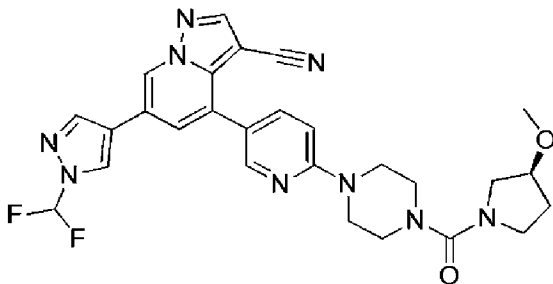
[001169] Пример 268



[001170] (R)-6-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001171] К раствору 6-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,020 ммоль) в DMF (0,2 мл) добавляли 3-метилбутаноилхлорид (3,7 мг, 0,030 ммоль) и ТЕА (8,5 мкл, 0,061 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (0-60% ACN/вода) с получением названного соединения (3,4 мг, 33% выход). MS (apci) m/z=555,1 (M+H).

[001172] Пример 269



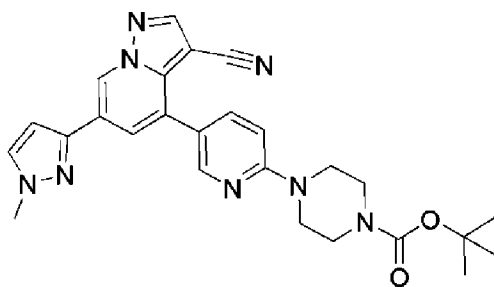
[001173] (S)-6-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-

ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001174] Стадия 1. Получение (S)-3-метоксипирролидин-1-карбонилхлорида. Трифосген (129 мг, 0,436 ммоль) добавляли небольшими порциями на протяжении 30 минут к суспензии (S)-3-метоксипирролидина гидрохлорида (200 мг, 1,45 ммоль) и DIEA (1,52 мл, 8,72 ммоль) в DCM (3,48 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов с получением названного соединения в виде тонкодисперсной суспензии в DCM (0,25 М), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001175] Стадия 2. Получение (S)-6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила. К смеси 6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (20 мг, 0,0405 ммоль) и DIEA (42,4 мкл, 0,243 ммоль) в DCM (405 мкл) добавляли (S)-3-метоксипирролидин-1-карбонилхлорид в DCM (0,25 М, 195 мкл, 0,0486 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (0-75% ACN/вода) с получением названного соединения (1,8 мг, 8% выход). MS (apci) m/z=548,1 (M+H).

[001176] Пример 270

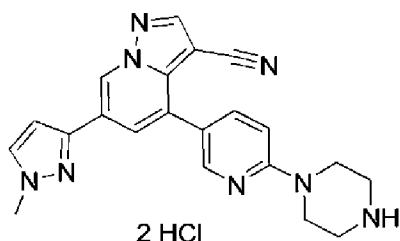


[001177] третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат

[001178] Третбутил 4-(5-(3-циано-6-((трифторметил)-сульфонил)окси) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) - пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение P14; 150 мг, 0,271 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-

2-ил)-1H-пиразол (113 мг, 0,543 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31,4 мг, 0,0271 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (679 мкл, 1,36 ммоль) в диоксане (2 мл) объединяли в толстостенной пробирке. Полученную реакционную смесь продували азотом и затем герметизировали и нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли водой (10 мл) и фильтровали. Твердые вещества промывали водой (2×5 мл) и Et_2O (2×5 мл) и сушили на воздухе с получением названного соединения (108 мг, 82% выход). MS (apci) $m/z=485,2$ (M+H).

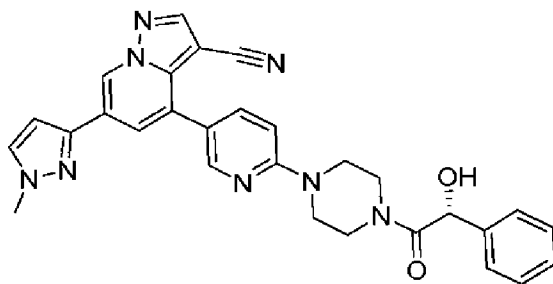
[001179] Пример 271



[001180] 6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001181] К раствору третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,206 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 5 М HCl в $i\text{PrOH}$ (206 мкл, 1,03 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, полученную суспензию фильтровали. Выделенные твердые вещества промывали с помощью Et_2O (2×5 мл) и затем сушили на воздухе с получением названного соединения (95 мг, количественный выход). MS (apci) $m/z=385,1$ (M+H).

[001182] Пример 272

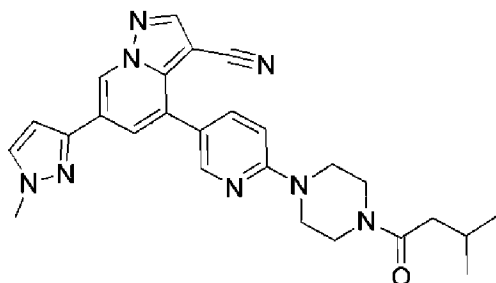


[001183] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-

ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил

[001184] (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (7,5 мг, 0,049 ммоль), НАТУ (25 мг, 0,066 ммоль) и ТЕА (23 мкл, 0,16 ммоль) добавляли последовательно к раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль) в DMF (328 мкл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 часа, реакционную смесь очищали хроматографией с обращенной фазой (0-60% ACN/вода) с получением названного соединения (4,3 мг, 25% выход). MS (apci) m/z=519,2 (M+H).

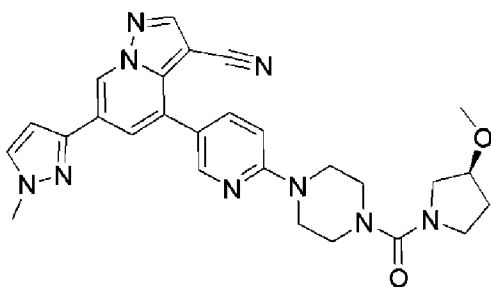
[001185] Пример 273



[001186] 6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-(6-(4-(3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001187] Раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,22 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали 3-метилбутаноилхлоридом (4,0 мг, 0,033 ммоль) и ТЕА (9,1 мкл, 0,066 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 часа, реакционную смесь очищали хроматографией с обращенной фазой (0-60% ACN/вода) с получением названного соединения (5,7 мг, 56% выход). MS (apci) m/z=469,1 (M+H).

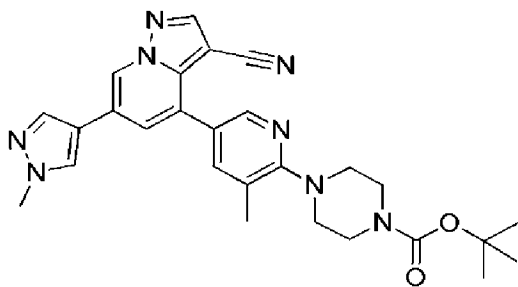
[001188] Пример 274



[001189] (S)-4-(6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)-пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001190] Раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (20 мг, 0,0437 ммоль) и DIEA (45,7 мкл, 0,262 ммоль) в DCM (437 мкл) обрабатывали (S)-3-метоксипирролидин-1-карбонилхлоридом (пример 269, стадия 1, 0,25 М, 210 мкл, 0,0525 ммоль) и TEA (9,1 мкл, 0,066 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 3 дней, реакционную смесь очищали хроматографией с обращенной фазой (0-75% ACN/вода) с получением названного соединения (2,9 мг, 13% выход). MS (apci) m/z=512,2 (M+H).

[001191] Пример 275

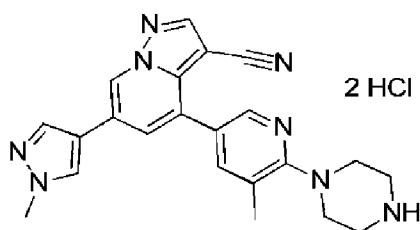


[001192] третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-3-метилпиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат

[001193] Смесь 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P5; 250 мг, 0,673 ммоль), третбутил 4-(3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (299 мг, 0,741 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (19,5 мг, 0,0168 ммоль) и 2 М водного раствора K₂CO₃ (2020 мкл, 4,04

ммоль) в диоксане (2693 мкл) продували азотом, затем герметизировали и нагревали при 85°C в течение 12 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и 2 М водным раствором K₂CO₃ (10 мл), и фазы разделяли. Эмульгированную органическую фазу фильтровали через PVDF (0,45 мкм) диск, и фильтрат промывали соевым раствором. Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом, и остаток очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (0,11 г, 32% выход). MS (apci) m/z=499,2 (M+H).

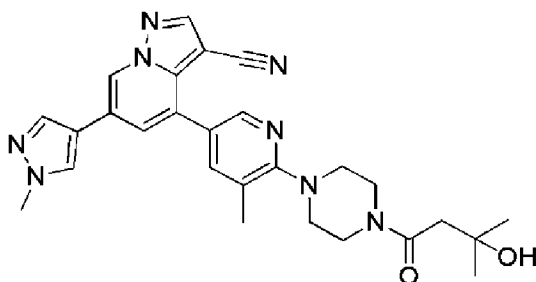
[001194] Пример 276



[001195] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001196] К раствору третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-3-метилпиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (пример 275, 110 мг, 0,221 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (2206 мкл, 11,0 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды 1 час и затем концентрировали почти досуха под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью Et₂O, концентрировали и сушили под вакуумом с получением названного соединения (104 мг, 98% выход). MS (apci) m/z=399,1 (M+H).

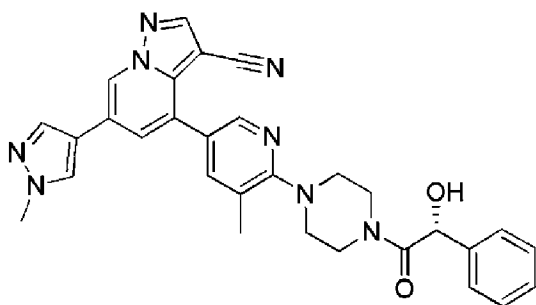
[001197] Пример 277



[001198] 4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилбутаноил) пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001199] 3-Гидрокси-3-метилбутановую кислоту (4,51 мг, 0,0382 ммоль) и HATU (14,5 мг, 0,0382 ммоль) растворяли в DMA (159 мкл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Добавляли одной порцией 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-метил-6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (пример 276, 15 мг, 0,0318 ммоль), затем DIEA (27,7 мкл, 0,159 ммоль). После перемешивания в течение 45 минут, реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-60% ACN/вода) с получением названного соединения (10,2 мг, 62% выход). MS (apci) m/z=499,2 (M+H).

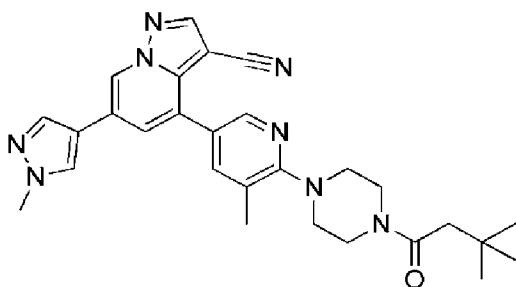
[001200] Пример 278



[001201] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил) пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001202] (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (5,8 мг, 0,038 ммоль) и HATU (15 мг, 0,038 ммоль) растворяли в DMA (159 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Добавляли одной порцией 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-метил-6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (пример 276, 15 мг, 0,032 ммоль), затем DIEA (28 мкл, 0,16 ммоль). После перемешивания в течение 90 минут, реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-60% ACN/вода) с получением названного соединения (9,3 мг, 53% выход). MS (apci) m/z=533,1 (M+H).

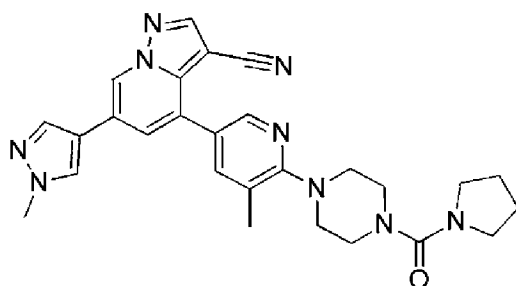
[001203] Пример 279



[001204] 4-(6-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001205] К смеси 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 276, 15 мг, 0,0318 ммоль) в DCM (159 мкл) добавляли DIEA (27,7 мкл, 0,159 ммоль), затем 3,3-диметилбутаноилхлорид (5,14 мг, 0,0382 ммоль). После перемешивания в течение 45 минут при температуре окружающей среды, реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (C18, 5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (12,7 мг, 78% выход). MS (apci) m/z=497,1 (M+H).

[001206] Пример 280

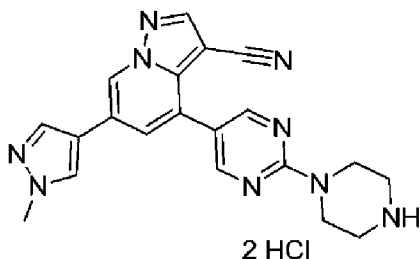


[001207] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-метил-6-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001208] Суспензию 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 276, 20 мг, 0,0424 ммоль) и DIEA (44,3 мкл, 0,255 ммоль) в DriSolv® DCM (212 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифостена (6,30 мг, 0,0212 ммоль) в DriSolv® DCM (212 мкл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем добавляли одной порцией пирролидин (3,02

мг, 0,0424 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (C18, 5-60% ACN/вода) с получением названного соединения (16,2 мг, 76% выход). MS (apci) $m/z=496,2$ (M+H).

[001209] Пример 281



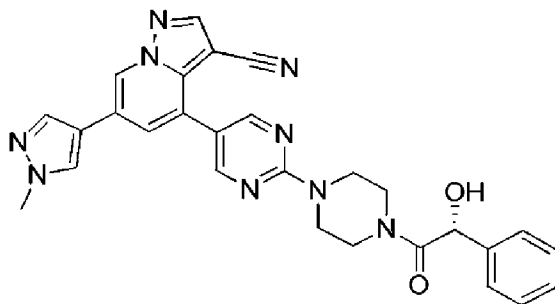
[001210] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)-пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001211] Стадия 1. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата. 3-Циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (промежуточное соединение P5; 2,00 г, 5,39 ммоль), (2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (2,49 г, 8,08 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,124 г, 0,108 ммоль) и K_3PO_4 (3,43 г, 16,2 ммоль) объединяли в диоксане (20 мл) в толстостенной пробирке. Полученную реакционную смесь продували азотом, герметизировали, и нагревали при 100°C в течение ночи и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали несколькими порциями DCM в PS фритте. Объединенные DCM экстракты концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (0,148 г, 6% выход). MS (apci) $m/z=386,1$ (M+H-Boc).

[001212] Стадия 2. Получение 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида. К раствору третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,289 ммоль) в DCM (10

мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (173 мкл, 0,867 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов и затем разбавляли с помощью Et₂O (10 мл). Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества промывали с помощью Et₂O и сушили на воздухе с получением названного соединения (92 мг, 70% выход). MS (apci) m/z=386,0 (M+H).

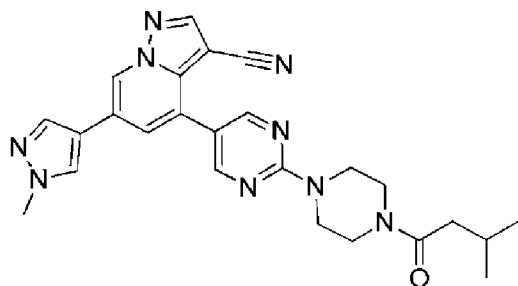
[001213] Пример 282



[001214] (R)-4-(2-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001215] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (12 мг, 0,262 ммоль) в DMF (105 мкл) обрабатывали последовательно (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислотой (0,0133 г, 0,151 ммоль), НАТУ (19,9 мг, 0,0524 ммоль) и ТЕА (18,2 мкл, 0,131 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (0-65% ACN/вода) с получением названного соединения (10,8 мг, 79,4% выход). MS (apci) m/z=520,1 (M+H).

[001216] Пример 283

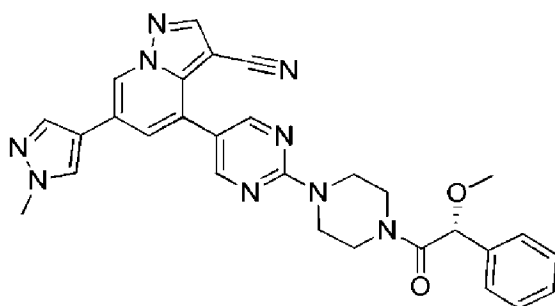


[001217] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-(4-(3-метил-

бутаноил) пиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001218] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиазол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,22 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали TEA (9,1 мкл, 0,065 ммоль) и 3-метилбутаноил-хлоридом (3,9 мг, 0,033 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (0-60% ACN/вода) с получением названного соединения (3,1 мг, 30% выход). MS (apci) m/z=470,1 (M+H).

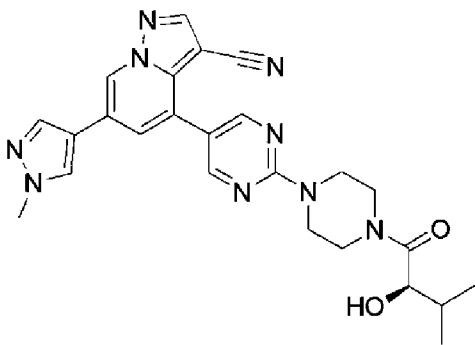
[001219] Пример 284



[001220] (R)-4-(2-(4-(2-метокси-2-фенилацетил) пиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил)-6-(1-метил-1Н-пиазол-4-ил) пиазоло [1, 5-а] -пиридин-3-карбонитрил

[001221] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиазол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,22 ммоль) в DMF (87 мкл) добавляли (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту (11 мг, 0,065 ммоль), DMAP (2,7 мг, 0,022 ммоль), DIEA (11 мкл, 0,065 ммоль) и EDC-HCl (17 мг, 0,087 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем очищали, непосредственно используя хроматографию с обращенной фазой (0-65% ACN/вода), с получением названного соединения (6,8 мг, 58% выход). MS (apci) m/z=534,1 (M+H).

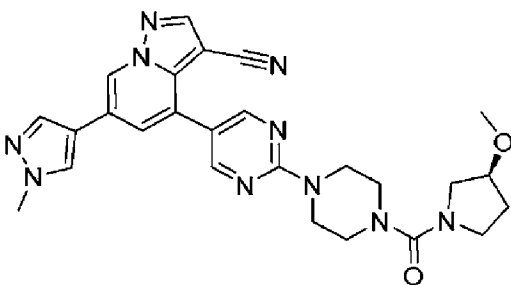
[001222] Пример 285



[001223] (R)-4-(2-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001224] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,022 ммоль) и EDC-HCl (17 мг, 0,087 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали (R)-2-гидрокси-3-метилбутановой кислотой (7,7 мг, 0,065 ммоль), DMAP (2,7 мг, 0,022 ммоль) и TEA (15 мкл, 0,11 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем очищали, непосредственно используя хроматографию с обращенной фазой (0-55% ACN/вода), с получением названного соединения (6,2 мг, 59% выход). MS (apci) m/z=486,1 (M+H).

[001225] Пример 286

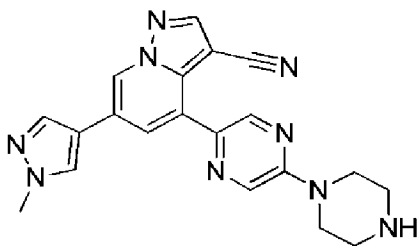


[001226] (S)-4-(2-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)-пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001227] Смесь 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (20 мг, 0,044 ммоль) и DIEA (46 мкл, 0,26 ммоль) в DCM (436 мкл) обрабатывали (S)-3-метоксипирролидин-1-карбонилхлоридом (пример 269, стадия 1, 0,25 М, 209 мкл, 0,052 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при

температуре окружающей среды и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (0-75% ACN/вода) с получением названного соединения (4,5 мг, 20% выход). MS (apci) $m/z=513,1$ (M+H).

[001228] Пример 287



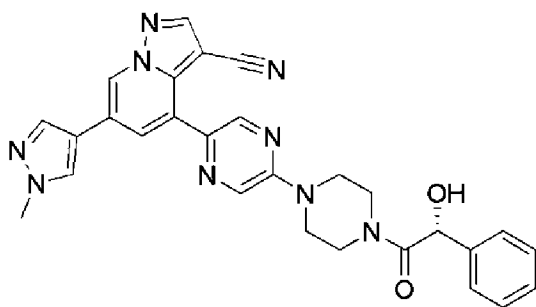
[001229] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-(пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001230] Стадия 1. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилата. 3-Циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (промежуточное соединение P5; 100 мг, 0,269 ммоль), третбутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилат (105 мг, 0,269 ммоль), Na_2CO_3 (143 мг, 1,35 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15,6 мг, 0,0135 ммоль) объединяли в смеси 4:1 диоксан/вода (4 мл). Полученную реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут и затем нагревали при 90°C в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток распределяли между DCM (50 мл) и водой (50 мл), и объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения. MS (apci) $m/z=486,2$ (M+H). Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001231] Стадия 2. Получение 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-(пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида. Раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (131 мг, 0,270 ммоль) в DCM (4 мл)

обработывали TFA (2 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растворяли в растворе 20% iPrOH в DCM (50 мл) и экстрагировали 10% водным раствором NaHCO₃ (50 мл). Водный слой отделяли и затем экстрагировали раствором 20% iPrOH в DCM (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный остаток два раза очищали, сначала хроматографией на силикагеле (элюируя 10% MeOH в DCM и затем 5% MeOH в DCM, содержащим 2% TEA), затем хроматографией с обращенной фазой (5-95% ACN/вода) с получением названного соединения (0,051 г, 49% выход). MS (apci) m/z=386,0 (M+H).

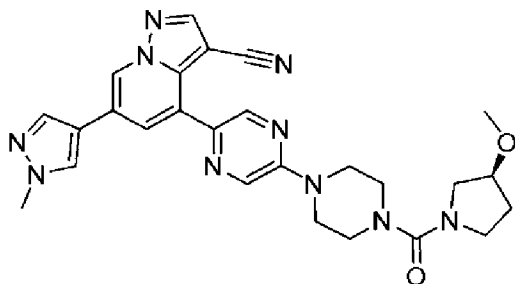
[001232] Пример 288



[001233] (R)-4-(5-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001234] Раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(5-(пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (20 мг, 0,052 ммоль) в DMF (4 мл) обрабатывали последовательно D-(-)-миндальной кислотой (11,84 мг, 0,07784 ммоль), NATU (19,9 мг, 0,0524 ммоль) и DIEA (90,38 мкл, 0,5189 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:4 гексаны/ EtOAc) с получением названного соединения (0,016 г, 60% выход). MS (apci) m/z=520,2 (M+H).

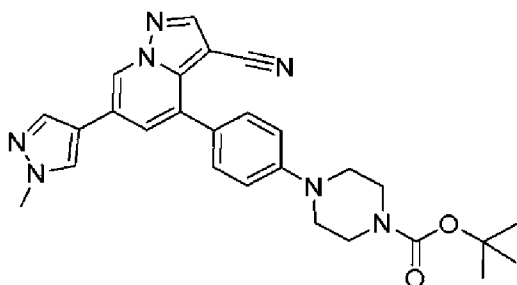
[001235] Пример 289



[001236] (S)-4-(5-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)-пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001237] Суспензию 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-(пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (32 мг, 0,083 ммоль) и DIEA (87 мкл, 0,50 ммоль) в DriSolv® DCM (415 мкл) охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям при 0°C раствор трифосгена (11 мг, 0,037 ммоль) в DriSolv® DCM (415 мкл). После перемешивания реакционной смеси в течение 0,5 часа при 0°C, добавляли одной порцией (S)-3-метоксипирролидина гидрохлорид (11 мг, 0,083 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (5% MeOH в EtOAc в качестве элюента) с получением названного соединения (0,023 г, 54% выход). MS (apci) m/z=513,3 (M+H).

[001238] Пример 290

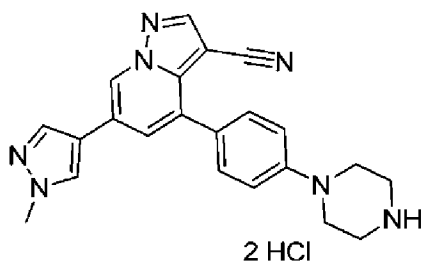


[001239] третбутил 4-(4-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

[001240] 3-Циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (промежуточное соединение P5; 25 мг, 0,0673 ммоль), третбутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (34,0 мг,

0,0875 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,78 мг, 0,00673 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (362 мкл, 0,723 ммоль) объединяли в диоксане (0,3 мл) в толстостенной пробирке. Полученную реакционную смесь продували азотом и затем герметизировали и нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли солевым раствором (1 мл) и экстрагировали несколькими порциями DCM. Объединенные DCM экстракты концентрировали под вакуумом и очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой (0-70% ACN/вода) с получением названного соединения (28 мг, 72% выход). MS (apci) $m/z=215,1$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$).

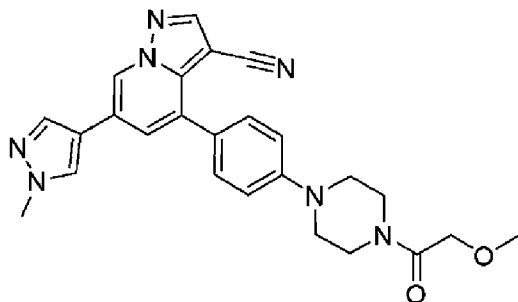
[001241] Пример 291



[001242] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-ил)-фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001243] К раствору третбутил 4-(4-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (28 мг, 0,049 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 5 М HCl в $i\text{PrOH}$ (49 мкл, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем фильтровали под вакуумом. Выделенные твердые вещества промывали с помощью DCM и Et_2O и сушили на воздухе с получением названного соединения (19 мг, 86% выход). MS (apci) $m/z=384,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

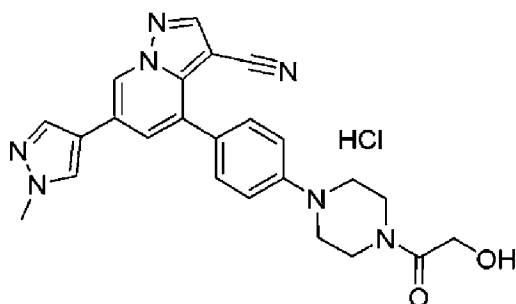
[001244] Пример 292



[001245] 4-(4-(4-(2-метоксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-

(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил
 [001246] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,0219 ммоль) в DCM (0,1 мл) обрабатывали ТЕА (30,5 мкл, 0,219 ммоль) и 2-метоксиацетилхлоридом (4,76 мг, 0,0438 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, затем концентрировали под вакуумом и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (0-70% ACN/вода) с получением названного соединения (5,2 мг, 52,1% выход). MS (apci) m/z=456,1 (M+H).

[001247] Пример 293

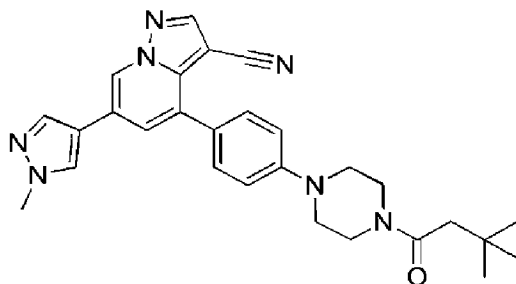


[001248] 4-(4-(4-(2-гидроксиацетил) пиперазин-1-ил) фенил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила гидрохлорид

[001249] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (35 мг, 0,077 ммоль) в DCM (0,5 мл) обрабатывали 2-хлор-2-оксоэтилацетатом (31,41 мг, 0,23 ммоль) и ТЕА (30,5 мкл, 0,219 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, затем добавляли MeOH (0,2 мл) и NaOH (383,46 мкл, 0,383 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и экстрагировали несколькими порциями DCM в PS фритте. DCM экстракты концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток растворяли в 1:1 DCM/MeOH (1 мл) и обрабатывали 5 М HCl в iPrOH (46 мкл, 0,23 ммоль). Полученную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в DCM (2 мл) и подвергали обработке ультразвуком.

Суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества последовательно споласкивали с помощью DCM (2 мл) и Et₂O (3 × 2 мл) и затем сушили под вакуумом с получением названного соединения (27 мг, 80% выход). MS (apci) m/z=442,0 (M+H).

[001250] Пример 294

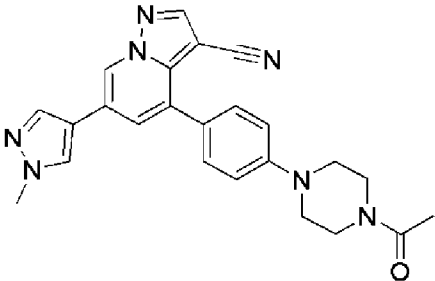
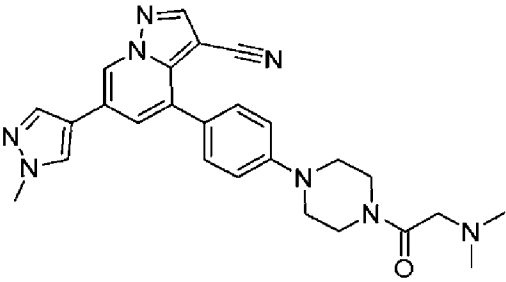


[001251] 4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-фенил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

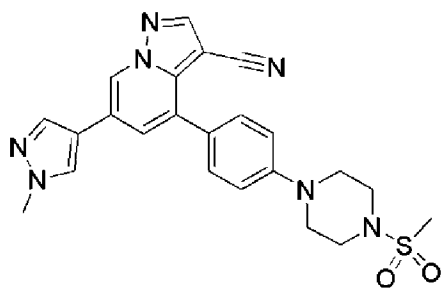
[001252] Раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (12 мг, 0,026 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали 3,3-диметилбутаноилхлоридом (11 мг, 0,079 ммоль) и TEA (18 мкл, 0,13 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем гасили водой (1 мл) и экстрагировали несколькими порциями DCM (3 × 5 мл) в PS фритте. Объединенные DCM экстракты концентрировали под вакуумом и затем растворяли в MeOH (0,5 мл) и подвергали обработке ультразвуком. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества споласкивали с помощью Et₂O (3 × 2 мл) с получением названного соединения (10 мг, 79% выход). MS (apci) m/z=482,2 (M+H).

[001253] Соединения в таблице Z получали и очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 294, заменяя 3,3-диметилбутаноилхлорид на соответствующий хлорангидрид, используемый в качестве исходного материала.

Таблица Z

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
295		4-(4-(4-ацетил-пиперазин-1-ил)-фенил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	426,1 (M+H)
296		4-(4-(4-(2-(диметиламино)-ацетил) пиперазин-1-ил) фенил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	469,1 (M+H)

[001254] Пример 297

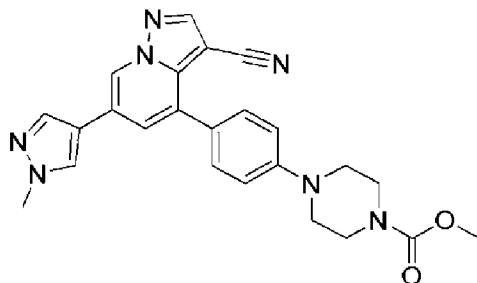


[001255] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-(метилсульфонил) пиперазин-1-ил) фенил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001256] К раствору 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (6 мг, 0,014 ммоль) в DCM (0,2 мл) добавляли ТЕА (10 мкл, 0,071 ммоль), затем метансульфонилхлорид (29 мкл, 0,029 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, затем концентрировали под

вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой (0–70% ACN/вода) с получением названного соединения (6,2 мг, 94% выход). MS (apci) $m/z=462,1$ (M+H).

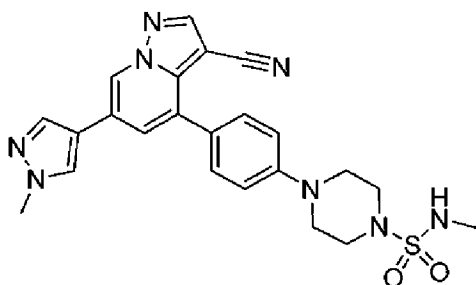
[001257] Пример 298



[001258] Метил 4-(4-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

[001259] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-ил)-фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (10 мг, 0,022 ммоль), метилхлорформиат (6,2 мг, 0,066 ммоль) и ТЕА (18 мкл, 0,13 ммоль) объединяли в DCM (0,1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой (0–60% ACN/вода) с получением названного соединения (5,1 мг, 53% выход). MS (apci) $m/z=442,2$ (M+H).

[001260] Пример 299

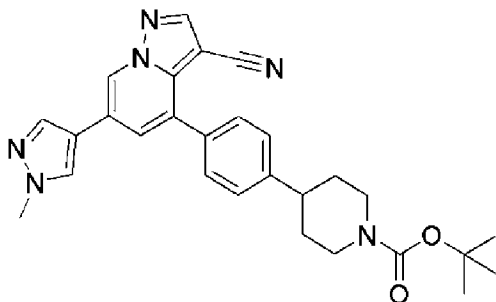


[001261] 4-(4-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)-N-метилпиперазин-1-сульфонамид

[001262] Раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (10 мг, 0,0219 ммоль) в DCM (0,2 мл) обрабатывали ТЕА (30,5 мкл, 0,219 ммоль) и метилсульфамоилхлоридом (110 мкл, 0,110 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой (0–70% ACN/вода) с

получением названного соединения (1,2 мг, 12% выход). MS (apci) $m/z=477,2$ (M+H).

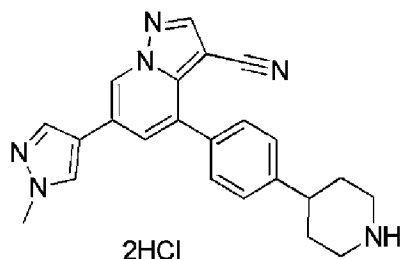
[001263] Пример 300



[001264] третбутил 4-(4-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат

[001265] Раствор 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P5; 30 мг, 0,0808 ммоль) в диоксане (0,8 мл) обрабатывали третбутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилатом (промежуточным соединением R10; 46,9 мг, 0,121 ммоль), 2 М водным раствором Na_2CO_3 (202 мкл, 0,404 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,67 мг, 0,00404 ммоль) в толстостенной пробирке. Полученную реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли водой (5 мл) и тщательно перемешивали. Полученную суспензию разбавляли дополнительным количеством воды (3 мл), и водную суспензию экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (23,4 мг, 60% выход). MS (apci) $m/z=383,1$ (M+H-BOC). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,65 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 4,28 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,83 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

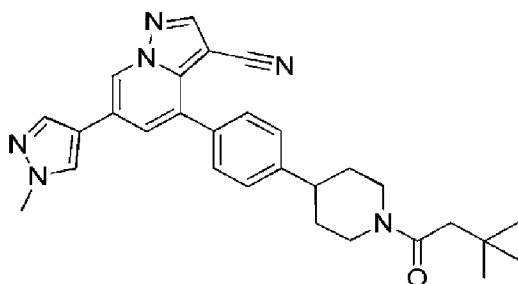
[001266] Пример 301



[001267] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперидин-4-ил)-фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001268] К суспензии третбутил 4-(4-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (22,3 мг, 0,0462 ммоль) в EtOH (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (305 мкл, 1,52 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды 2 часа, полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества споласкивали с помощью Et₂O (2 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (17,0 мг, 81% выход). MS (apci) m/z=383,1 (M+H).

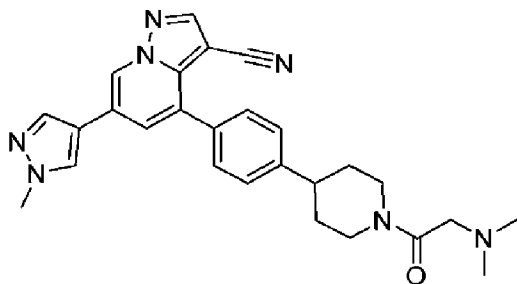
[001269] Пример 302



[001270] 4-(4-(1-(3,3-диметилбутаноил)пиперидин-4-ил)-фенил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001271] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (8 мг, 0,0176 ммоль) в DCM (0,4 мл) обрабатывали 3,3-диметилбутаноилхлоридом (3,68 мкл, 0,0264 ммоль) и DIEA (12,2 мкл, 0,0703 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (0,2 мл), затем частично концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (6,5 мг, 77% выход). MS (apci) m/z=481,2 (M+H).

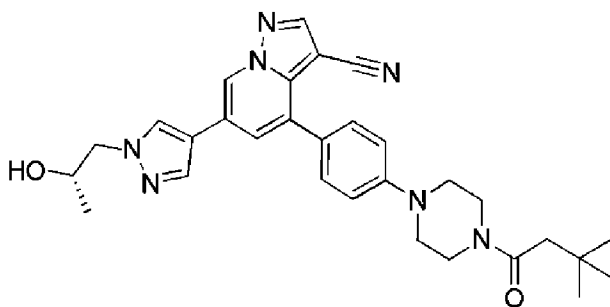
[001272] Пример 303



[001273] 4-(4-(1-(2-(диметиламино)ацетил)пиперидин-4-ил)-фенил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001274] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (8 мг, 0,018 ммоль) в DCM (0,4 мл) обрабатывали 2-(диметиламино)ацетилхлорида гидрохлоридом (4,2 мг, 0,026 ммоль) и DIEA (18 мкл, 0,11 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (0,2 мл), частично концентрировали под вакуумом и затем очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% MeCN/вода) с получением названного соединения (2,4 мг, 29% выход). MS (apci) m/z=468,1 (M+H).

[001275] Пример 304

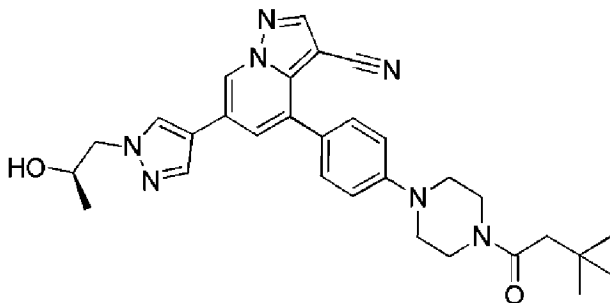


[001276] (S)-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-фенил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001277] Раствор 3-циано-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)-пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил трифторметан-сульфоната (промежуточного соединения P16; 0,030 г, 0,055 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали (S)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-олом (0,021

г, 0,082 ммоль) и 2 М водным раствором K_2CO_3 (0,055 мл, 0,11 ммоль). Полученную реакционную смесь продували N_2 в течение 5 минут, и затем к реакционной смеси добавляли X-Phos (0,0052 г, 0,011 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0025 г, 0,0027 ммоль). Смесь продували азотом в течение еще 5 минут, затем нагревали при $80^\circ C$ в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (5,4 мг, 18% выход). MS (apci) $m/z=526,2$ (M+H).

[001278] Пример 305

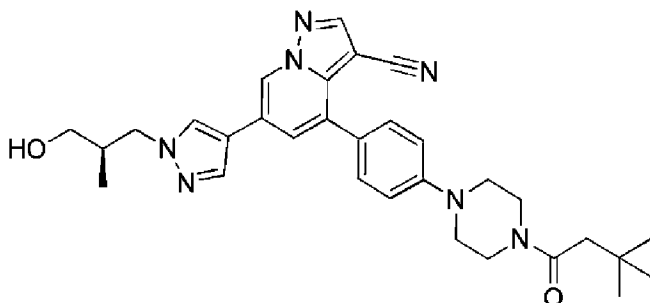


[001279] (R)-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-фенил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001280] Раствор 3-циано-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)-пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил трифторметансульфоната (0,030 г, 0,0546 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали (R)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-олом (0,0206 г, 0,0819 ммоль) и 2 М водным раствором K_2CO_3 (0,0546 мл, 0,109 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, и затем добавляли X-Phos (0,00520 г, 0,0109 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,00250 г, 0,00273 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение еще 5 минут и затем нагревали в течение ночи при $80^\circ C$ в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили

(Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0161 г, 54% выход). MS (apci) m/z=526,2 (M+H).

[001281] Пример 306



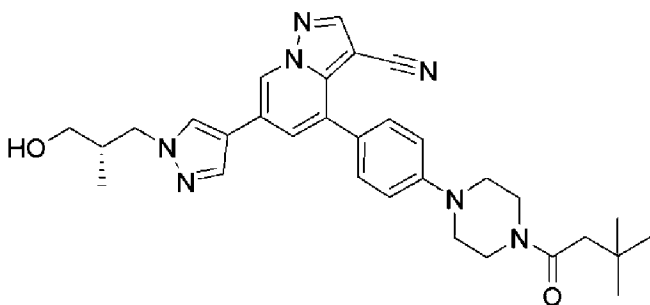
[001282] (R)-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-фенил)-6-(1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001283] Стадия 1. Получение 4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Раствор 3-циано-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P16; 0,200 г, 0,3639 ммоль) в диоксане (15 мл) обрабатывали третбутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилатом (0,1606 г, 0,5459 ммоль) и 2 М водным раствором K₂CO₃ (0,3639 мл, 0,7278 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, и затем добавляли X-Phos (0,03470 г, 0,07278 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,01666 г, 0,01820 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение еще 5 минут и затем нагревали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc). Фракции, содержащие требуемую массу третбутил 4-(3-циано-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата

(определяя методом LCMS) объединяли, концентрировали под вакуумом, растворяли в 20% MeOH/DCM (25 мл), обрабатывали 4 N HCl в диоксане (5 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью 10% MeOH/DCM (3 × 50 мл). Органические и водные экстракты обрабатывали отдельно. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и сохраняли. Водный слой фильтровали, и собранное нерастворимое твердое вещество отдельно промывали MeOH (50 мл) и DCM (50 мл). Органические фильтраты как исходной экстракции, так и промывки твердого вещества объединяли и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (0,1663 г, 98% выход). MS (apci) m/z=468,1 (M+H).

[001284] Стадия 2. Получение (R)-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Раствор 4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,030 г, 0,06416 ммоль) и (S)-3-бром-2-метилпропан-1-ола (0,0134 мл, 0,1283 ммоль) в DMF (1,283 мл, 0,0645 ммоль) обрабатывали Cs₂CO₃ (0,04181 г, 0,128 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), доводили величину pH до 8, используя 1 N водный раствор HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0131 г, 38% выход). MS (apci) m/z=540,2 (M+H).

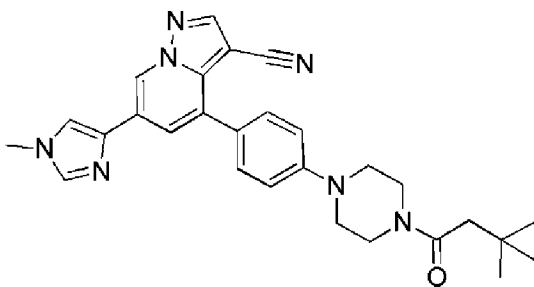
[001285] Пример 307



[001286] (S)-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-фенил)-6-(1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001287] Раствор 4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,030 г, 0,0645 ммоль) и (R)-3-бром-2-метилпропан-1-ола (0,01344 мл, 0,1283 ммоль) в DMF (1,283 мл, 0,0645 ммоль) обрабатывали Cs_2CO_3 (0,04181 г, 0,128 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), доводили величину pH до 8, используя 1 N водный раствор HCl, и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc) с получением названного соединения (0,0133 г, 38% выход). MS (apci) m/z=540,2 (M+H).

[001288] Пример 308

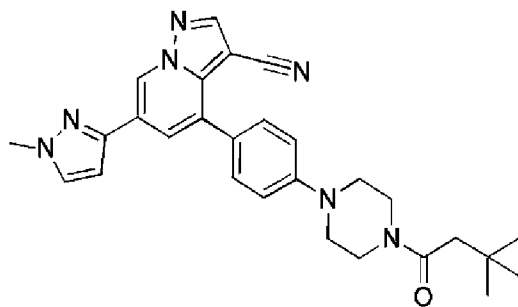


[001289] 4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-фенил)-6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001290] В толстостенной пробирке, 3-циано-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил

трифторметансульфонат (20 мг, 0,036 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол (15 мг, 0,073 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3,0 мг, 0,0036 ммоль) и Cs_2CO_3 (59 мг, 0,18 ммоль) объединяли в диоксане (0,2 мл), продували N_2 , герметизировали и нагревали при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой (0–75% ACN/вода с 0,1% HCl) с получением названного соединения (2 мг, 11% выход). MS (apci) $m/z=482,3$ (M+H).

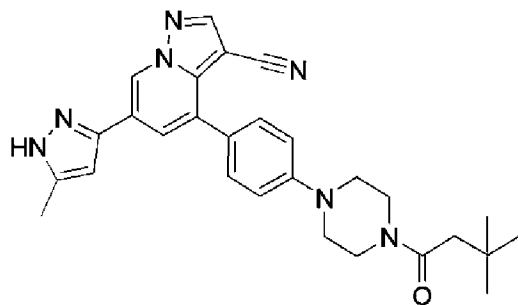
[001291] Пример 309



[001292] 4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-фенил)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001293] В толстостенной пробирке, 3-циано-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил трифторметансульфонат (промежуточное соединение P16; 20 мг, 0,036 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (15 мг, 0,073 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,2 мг, 0,0036 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (91 мкл, 0,18 ммоль) объединяли в диоксане (0,2 мл), продували N_2 , герметизировали и нагревали при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды и перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой (0–95% ACN/вода) с получением названного соединения (4,6 мг, 26% выход). MS (apci) $m/z=482,1$ (M+H).

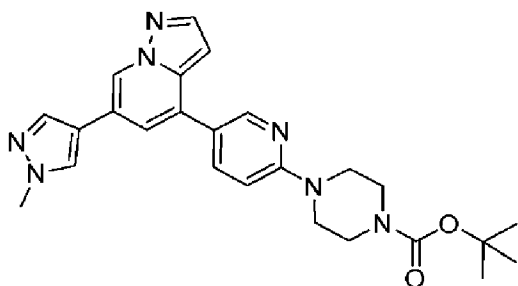
[001294] Пример 310



[001295] 4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)-фенил)-6-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001296] В толстостенной пробирке, 3-циано-4-(4-(4-(3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил трифторметансульфонат (промежуточное соединение P16; 20 мг, 0,036 ммоль), 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (15 мг, 0,073 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,2 мг, 0,0036 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (91 мкл, 0,18 ммоль) объединяли в диоксане (0,2 мл). Реакционную смесь продували N_2 , герметизировали и нагревали при 100°C в течение 3 часов и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом затем растирали с MeOH (0,2 мл). Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и выделенные твердые вещества споласкивали с помощью Et_2O и сушили на воздухе с получением названного соединения (7 мг, 40% выход). MS (apci) $m/z=482,1$ (M+H).

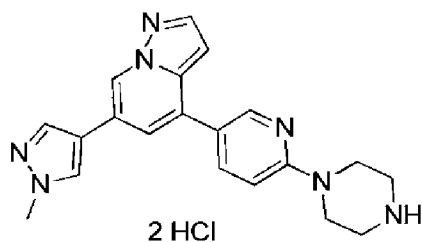
[001297] Пример 311



[001298] третбутил 4-(5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[001299] В толстостенной пробирке, 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (промежуточное соединение P7; 750 мг, 2,17 ммоль), (6-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (998 мг, 3,25 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (250 мг, 0,217 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (5,42 мл, 10,8 ммоль) объединяли в диоксане (20 мл). Полученную реакционную смесь продували азотом, затем герметизировали и нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали несколькими порциями DCM в PS фритте. Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения (826 мг, 83% выход). MS (apci) $m/z=460,1$ (M+H).

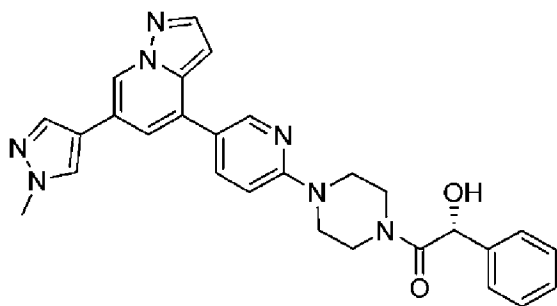
[001300] Пример 312



[001301] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин дигидрохлорид

[001302] К раствору третбутил 4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (820 мг, 1,78 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 5 М HCl в iPrOH (1784 мкл, 8,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества промывали с помощью Et_2O (2 × 5 мл), затем сушили на воздухе с получением названного соединения (640 мг, 99% выход). MS (apci) $m/z=360,1$ (M+H).

[001303] Пример 313

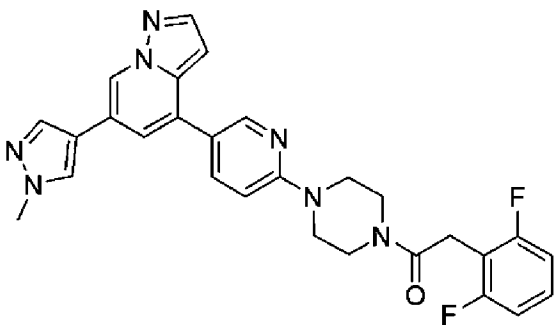
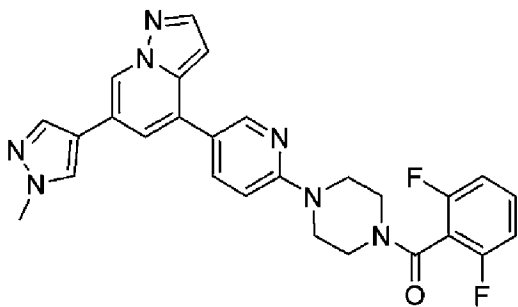
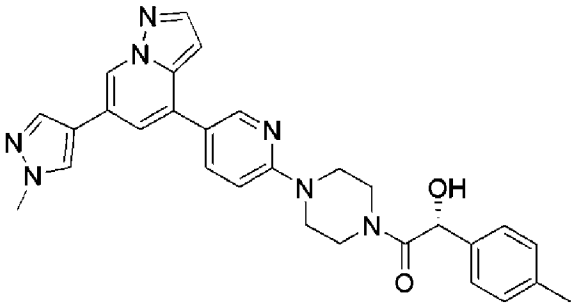


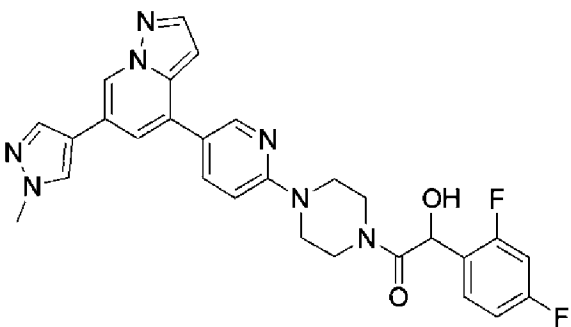
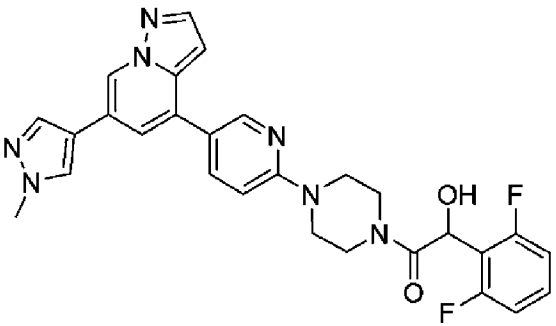
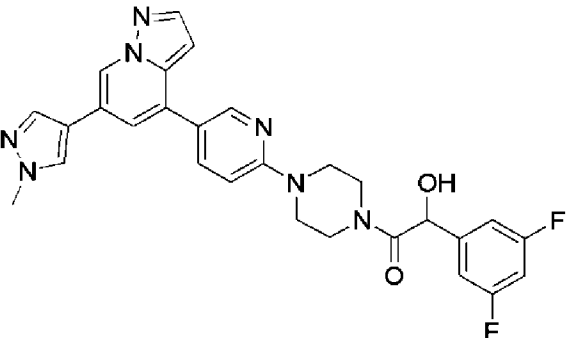
[001304] (R)-2-гидрокси-1-(4-(5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил)-2-фенилэтанон

[001305] Раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорида (24,6 мг, 0,0568984 ммоль) в DCM (1,2 мл) обрабатывали D-(-)-миндальной кислотой (12,99 мг, 0,08535 ммоль), НАТУ (21,63 мг, 0,05690 ммоль) и DIEA (99,11 мкл, 0,5690 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (10-80% DCM/ацетон) с получением названного соединения (13,2 мг, 47% выход). MS (apci) m/z=494,1 (M+H).

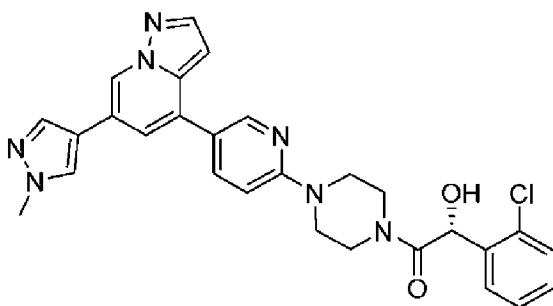
[001306] Соединения в таблице АА получали таким же образом, как описано для синтеза в примере 313, заменяя D-(-)-миндальную кислоту на соответствующую кислоту, используемую в качестве исходного материала.

Таблица АА

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
314		2-(2,6-дифторфенил)-1-(4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-этанон	514,1 (M+H)
315		(2,6-дифторфенил) (4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метанон	500,1 (M+H)
316		(R)-2-гидрокси-1-(4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-2-(п-толил)-этанон	508,1 (M+H)

317		2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) этанон	530,1 (M+H)
318		2-(2,6-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) этанон	530,1 (M+H)
319		2-(3,5-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) этанон	530,1 (M+H)

[001307] Пример 320

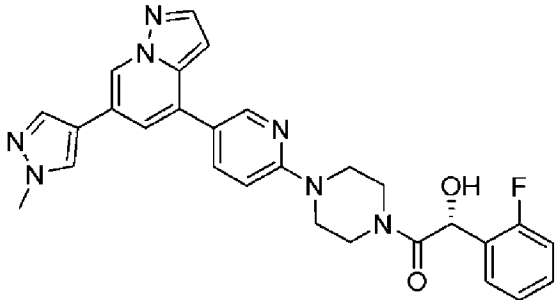
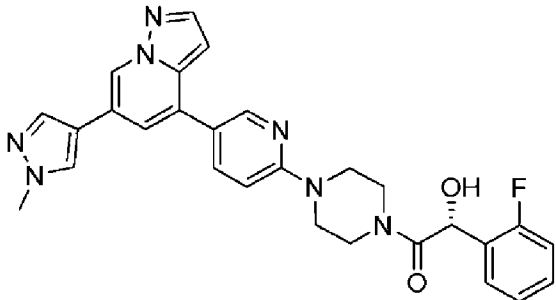


[001308] (R)-2-(2-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил) этанон

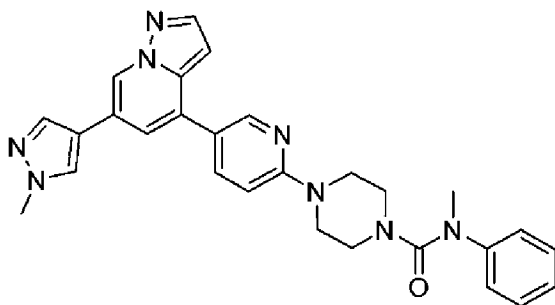
[001309] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а] пиридина дигидрохлорида (17,4 мг, 0,040 ммоль) в DMF (1,2 мл) обрабатывали (R)-(-)-2-хлорминдальной кислотой (9,0 мг, 0,048 ммоль), НАТУ (18,4 мг, 0,048 ммоль) и DIEA (70 мкл, 0,40 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем разбавляли с помощью EtOAc (10 мл). Реакционную смесь промывали водой (2 × 10 мл) и солевым раствором (10 мл), и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (10-80% DCM/ацетон) с получением названного соединения (8,6 мг, 40% выход). MS (apci) m/z=528,1 (M+H).

[001310] Соединения в таблице ВВ получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 320, заменяя D-(-)-миндальную кислоту на соответствующую кислоту, используемую в качестве исходного материала.

Таблица ВВ

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
321		(R)-2-(2-(2-фтор-фенил)-2-гидрокси-1-(4-(5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон	512,2 (M+H)
322		(R)-2-(3-хлор-фенил)-2-гидрокси-1-(4-(5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон	528,1 (M+H)

[001311] Пример 323

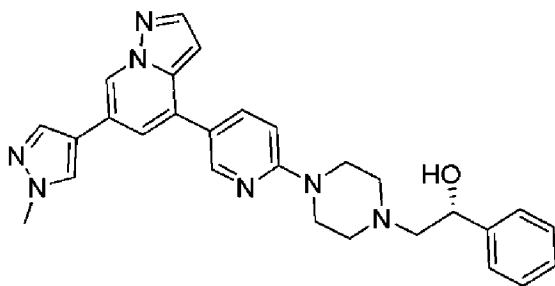


[001312] N-метил-4-(5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-фенилпиперазин-1-карбоксамид

[001313] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина

дигидрохлорида (50,4 мг, 0,117 ммоль) и DIEA (122 мкл, 0,699 ммоль) в DriSolv® DCM (0,5 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям при 0°C к раствору трифостена (13,8 мг, 0,0466 ммоль) в DriSolv® DCM (1,1 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 часа при 0°C, добавляли одной порцией N-метиланилин (13,9 мкл, 0,128 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (10-80% DCM/ацетон) с получением названного соединения (13,1 мг, 23% выход). MS (apci) m/z=493,1 (M+H).

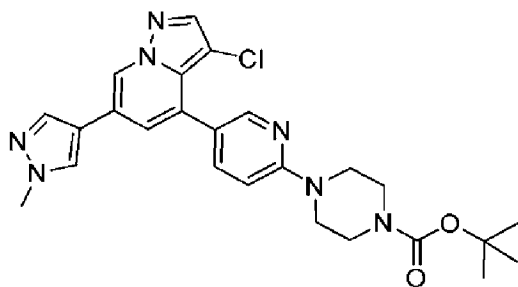
[001314] Пример 324



[001315] (R)-2-(4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1-фенилэтанол

[001316] Смесь 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (22,1 мг, 0,0615 ммоль) и (R)-(+)-оксида стирола (8,43 мкл, 0,0738 ммоль) в метаноле (1,2 мл) нагревали при 75°C в герметизированной пробирке в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (10-90% DCM/ацетон) с получением названного соединения (7,8 мг, 27% выход). MS (apci) m/z=480,1 (M+H).

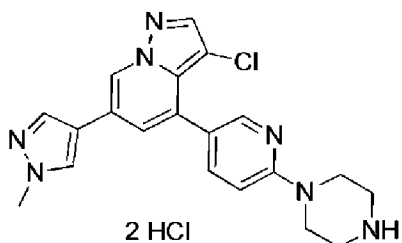
[001317] Пример 325



[001318] третбутил 4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат

[001319] В толстостенной пробирке, раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил трифторметан-сульфоната (промежуточного соединения Р8; 150 мг, 0,394 ммоль) в диоксане (3 мл) обрабатывали третбутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилатом (230 мг, 0,591 ммоль), 2 М водным раствором Na_2CO_3 (985 мкл, 1,97 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22,8 мг, 0,0197 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакцию смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали под вакуумом и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения в виде твердого вещества, загрязненного оксидом трифенилфосфина (131 мг). Эту твердую смесь суспендировали в МТВЕ (3 мл), подвергали воздействию ультразвука, затем фильтровали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (75,7 мг, 39% выход). MS (apci) $m/z=494,0$ (M+H).

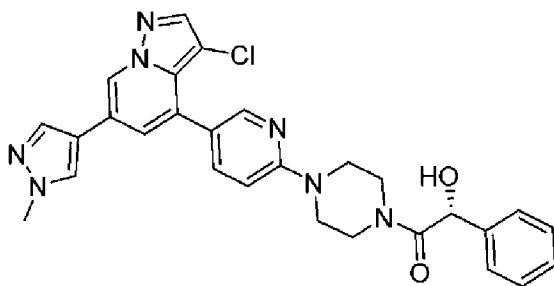
[001320] Пример 326



[001321] 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорид

[001322] Третбутил 4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (70 мг, 0,14 ммоль) суспендировали в EtOH (0,5 мл) и DCM (0,5 мл) и затем обрабатывали 5 М HCl в iPrOH (0,5 мл, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную суспензию концентрировали под вакуумом. Твердые вещества подвергали воздействию ультразвука в Et₂O и затем сушили под вакуумом с получением очищенного названного соединения (75 мг, количественный выход). MS (apci) m/z=394,0 (M+H).

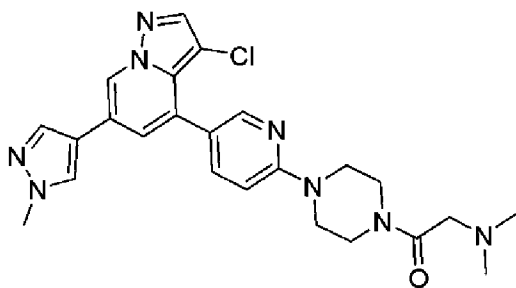
[001323] Пример 327



[001324] (R)-1-(4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидрокси-2-фенилэтанон

[001325] Раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорида (8,0 мг, 0,017 ммоль) в DCM (0,5 мл) обрабатывали D-(-)-миндальной кислотой (3,13 мг, 0,0206 ммоль), НАТУ (7,82 мг, 0,0206 ммоль) и DIEA (29,85 мкл, 0,1714 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (5-60% DCM/ацетон) с получением названного соединения (3,9 мг, 43% выход). MS (apci) m/z=528,1 (M+H).

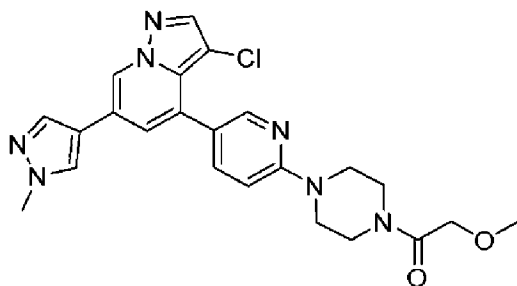
[001326] Пример 328



[001327] 1-(4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон

[001328] Раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорида (10 мг, 0,021 ммоль) и 2-(диметиламино)ацетилхлорида гидрохлорида (5,1 мг, 0,032 ммоль) в DCM (0,4 мл) обрабатывали DIEA (22 мкл, 0,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (0,2 мл), частично концентрировали под вакуумом и затем очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (6,2 мг, 60% выход). MS (apci) m/z=479,0 (M+H).

[001329] Пример 329



[001330] 1-(4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-метоксиэтанон

[001331] Раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорида (10 мг, 0,021 ммоль) в DCM (0,4 мл) обрабатывали 10 М раствором 2-метоксиацетилхлорида в DCM (2,9 мкл, 0,032 ммоль) и DIEA (19 мкл, 0,11 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи.

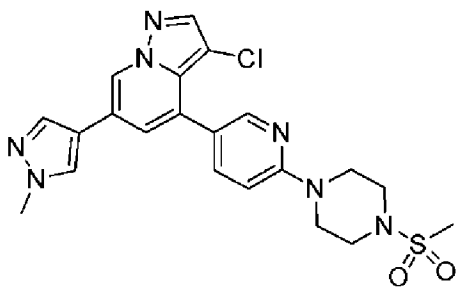
Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (0,2 мл). Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука и фильтровали под вакуумом, споласкивая собранные твердые вещества с помощью Et₂O (2 × 1 мл), с получением названного соединения (7,2 мг, 72% выход). MS (apci) m/z=466,0 (M+H).

[001332] Соединения в таблице СС получали и очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 329, заменяя 2-метоксиацетилхлорид на соответствующий хлорангидрид, используемый в качестве исходного материала. Обработку ультразвуком проводили с использованием либо MeOH, либо Et₂O.

Таблица СС

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
330		1-(4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-этанон	436,1 (M+H)
331		1-(4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-3,3-диметилбутан-1-он	492,1 (M+H)

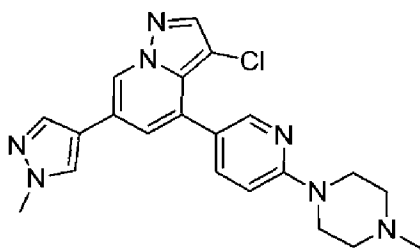
[001333] Пример 332



[001334] 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001335] Раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина гидрохлорида (8,9 мг, 0,021 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали пиридином (8,4 мкл, 0,10 ммоль) и метансульфоновым ангидридом (4,3 мг, 0,025 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 дней. Добавляли дополнительные количества пиридина (0,1 мл, 1,19 ммоль) и метансульфонового ангидрида (20 мг, 0,115 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 часов. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc/гексаны) с получением очищенного названного соединения (1,5 мг, 15% выход). MS (apci) $m/z=472,0$ (M+H).

[001336] Пример 333

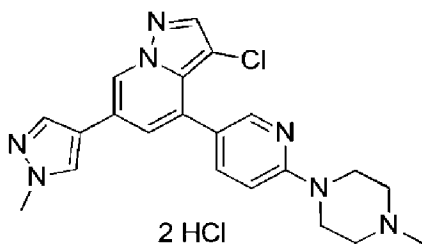


[001337] 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001338] В толстостенной пробирке, раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P8; 15 мг, 0,039 ммоль) в диоксане (0,5 мл) обрабатывали (6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислотой (13 мг, 0,059 ммоль), 2 М водным раствором Na_2CO_3 (98 мкл, 0,20 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,3 мг, 0,0020 ммоль). Реакционную смесь продували азотом,

герметизировали и затем нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали с помощью DCM (25 мл) и затем раствором 5:95 MeOH/DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали под вакуумом, и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой (5-60% ACN/вода) с получением названного соединения в виде твердого вещества, загрязненного оксидом трифенилфосфина (9,0 мг). Этот материал очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (10:90 0,2 М NH₃ в MeOH:DCM). Нижнюю полосу выделяли, суспендировали в 10:90 MeOH/DCM с NH₄OH и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (7,1 мг, 44% выход). MS (apci) m/z=408,1 (M+H).

[001339] Пример 333a

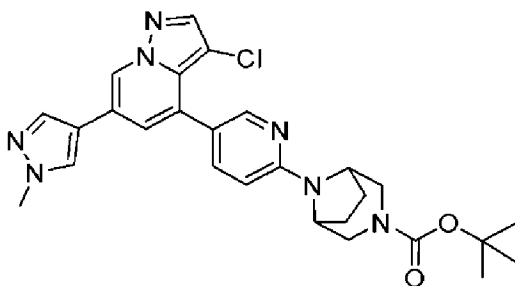


[001340] 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорид

[001341] В толстостенной пробирке, раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения Р8; 95 мг, 0,250 ммоль) в диоксане (3 мл) обрабатывали (6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислотой (82,7 мг, 0,374 ммоль), 2 М водным раствором Na₂CO₃ (624 мкл, 1,25 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (14,4 мг, 0,0125 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и затем нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали раствором 10:90 MeOH/DCM (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили

над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (5-60% ACN /вода с 0,1 N HCl). Продукт растирали в Et_2O (5 мл) и затем фильтровали. Выделенные твердые вещества споласкивали с помощью Et_2O (3 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (69,3 мг, 58% выход). MS (apci) $m/z=408,0$ ($M+H$).

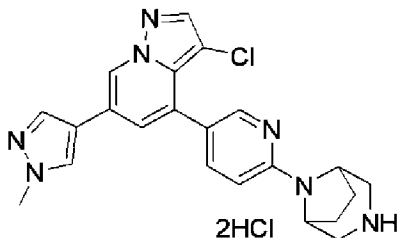
[001342] Пример 334



[001343] третбутил 8-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло-[3,2,1]октан-3-карбоксилат

[001344] В толстостенной пробирке, раствор 3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридина (промежуточного соединения P9; 8 мг, 0,024 ммоль) и третбутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата гидрохлорида (52 мг, 0,24 ммоль) в DMSO (3 мл) нагревали при 150°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-95% ACN /вода) с получением названного соединения (8,0 мг, 63% выход). MS (apci) $m/z=520,2$ ($M+H$).

[001345] Пример 335

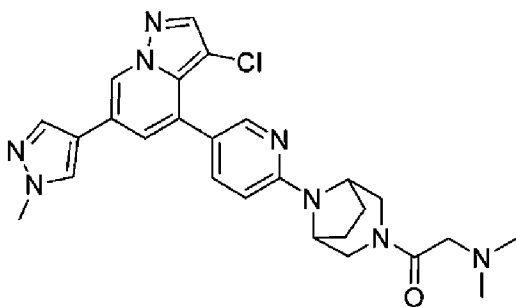


[001346] 4-(6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорид

[001347] Смесь третбутил 8-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1H-

пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -3,8-диазабицикло [3.2.1]октан-3-карбоксилата (пример 334, 7,3 мг, 0,0140 ммоль) в 5 М HCl в iPrOH (562 мкл, 2,81 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (6,2 мг, 90% выход). MS (apci) m/z=420,1 (M+H).

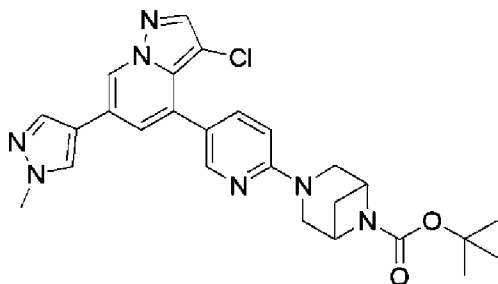
[001348] Пример 336



[001349] 1-(8-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -3,8-диазабицикло-[3,2,1]октан-3-ил) -2-(диметиламино) этанон

[001350] Раствор 4-(6-(3,8-диазабицикло [3.2.1]октан-8-ил) -пиридин-3-ил) -3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] -пиридина дигидрохлорида (5 мг, 0,010 ммоль) и 2-(диметил-амино)ацетилхлорида гидрохлорида (2,4 мг, 0,015 ммоль) в DCM (0,4 мл) обрабатывали DIEA (11 мкл, 0,061 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (0,2 мл), концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой (5-75% ACN/вода) с получением названного соединения (2,1 мг, 12% выход). MS (apci) m/z=505,1 (M+H)..

[001351] Пример 337

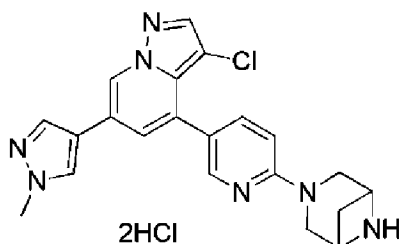


[001352] третбутил 3-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -3,6-диазабицикло-

[3,1,1]гептан-6-карбоксилат

[001353] Во флаконе для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения, раствор 3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (промежуточного соединения P9; 5 мг, 0,015 ммоль) и третбутил 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (9,1 мг, 0,046 ммоль) в DMSO (0,2 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения при 130°C в течение 5 часов и затем при 150°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-95% ACN/вода) с получением названного соединения (2,6 мг, 34% выход). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,51 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 4,33 (м, 2H), 4,20 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,55 (м, 2H), 1,45 (д, 2H), 1,38 (с, 9H).

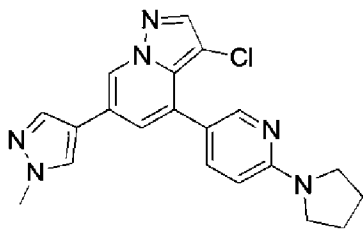
[001354] Пример 338



[001355] 3-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана дигидрохлорид

[001356] Смесь третбутил 3-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (пример 337, 1,24 мг, 0,00245 ммоль) в 5 М HCl в iPrOH (98,0 мкл, 0,490 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (0,98 мг, 84% выход). MS (apci) m/z=406,0 (M+H).

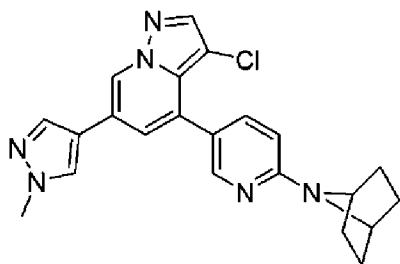
[001357] Пример 339



[001358] 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001359] В толстостенной пробирке, раствор 3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридина (промежуточного соединения Р9; 16 мг, 0,0488 ммоль) и пирролидина (40,8 мкл, 0,488 ммоль) в DMA (0,5 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5-95% ACN/вода, содержащая 0,1% TFA) с получением названного соединения в форме TFA соли (27 мг), которое затем растворяли в MeOH и фильтровали через ионообменную смолу с основными свойствами (Stratospheres SPE HCO₃-MP, 100 мг, 0,18 ммоль/г). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (13,3 мг, 72% выход). MS (apci) m/z=379,0 (M+H).

[001360] Пример 340

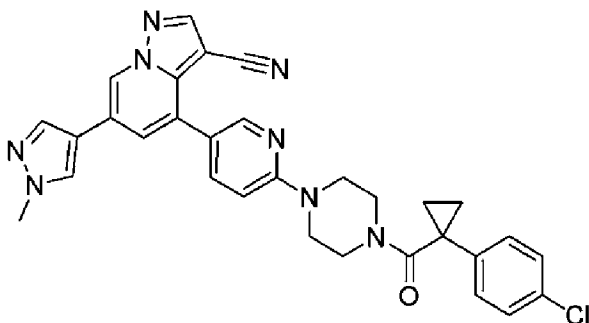


[001361] 4-(6-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пиридин-3-ил)-3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001362] В толстостенной пробирке, раствор 3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридина (промежуточного соединения Р9; 10 мг, 0,031 ммоль) и 7-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорида (12 мг, 0,092 ммоль) в DMA (0,3 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 7-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорида (12 мг, 0,092 ммоль) и DIEA (18 мкл, 0,15 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 7 дней и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали солевым раствором (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (5-95% ACN/вода) с получением названного соединения (10 мг, 37% выход). MS (apci) m/z=405,0 (M+H).

[001363] Пример 341



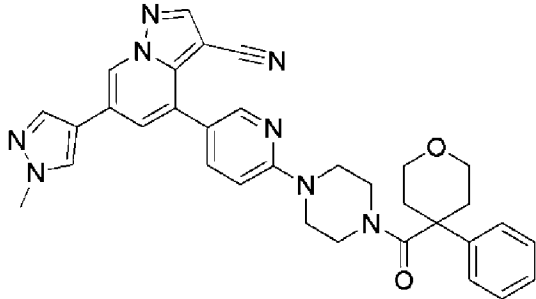
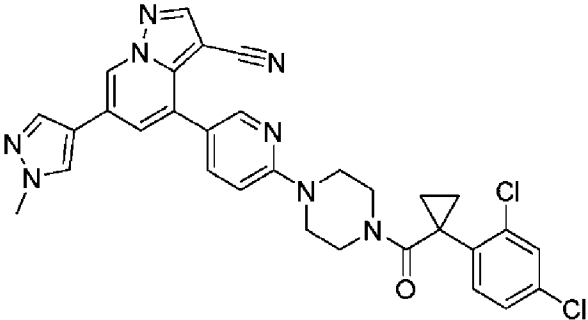
[001364] 4-(6-(4-(1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбонил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

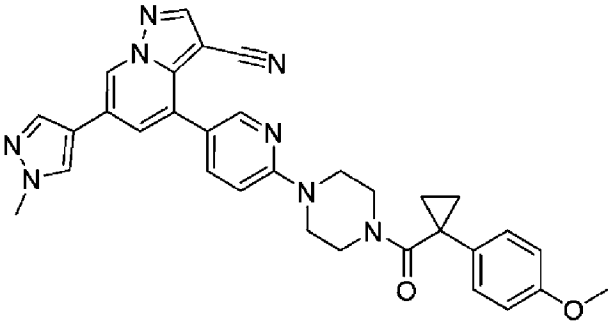
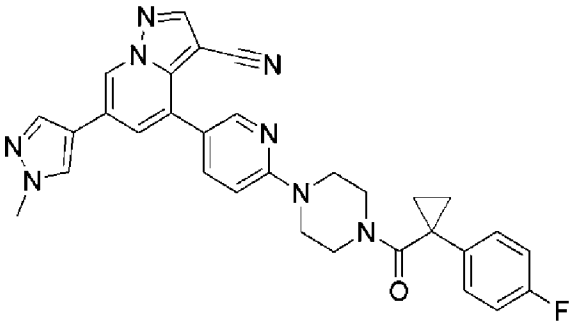
[001365] 1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновую кислоту (12,9 мг, 0,0656 ммоль) и HATU (24,9 мг, 0,0656 ммоль) растворяли в DMA (273 мкл) при комнатной температуре. Через 25 минут, добавляли последовательно 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (пример 2; 25 мг, 0,0547 ммоль) и DIEA (47,6 мкл, 0,273 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 18 часов при комнатной температуре и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-85% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (22,6 мг, 71% выход). MS (apci) m/z=563,3 (M+H).

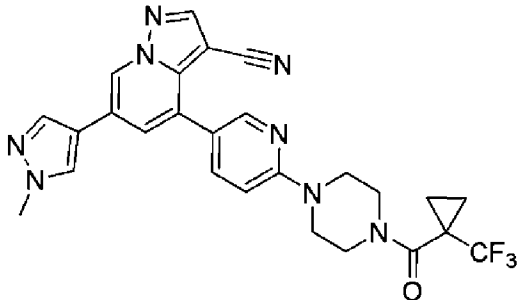
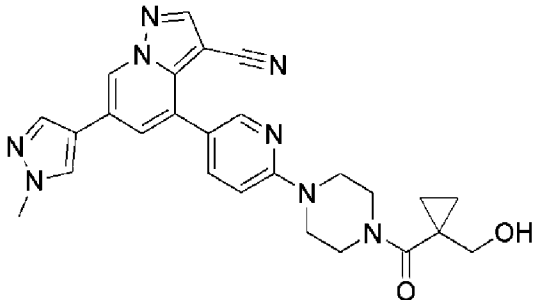
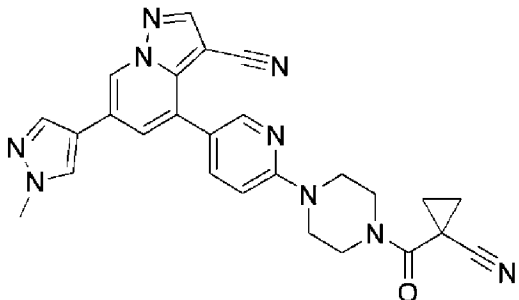
[001366] Соединения в таблице FF получали в соответствии с методом, описанным в примере 341, заменяя 1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту, используемую в качестве исходного материала. Ход каждой реакции контролировали методом LCMS, и, при необходимости, корректировали время проведения реакций. Продукты

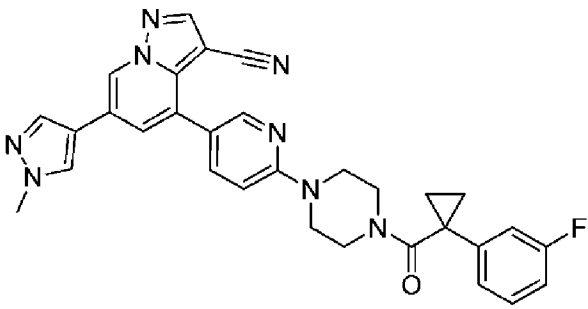
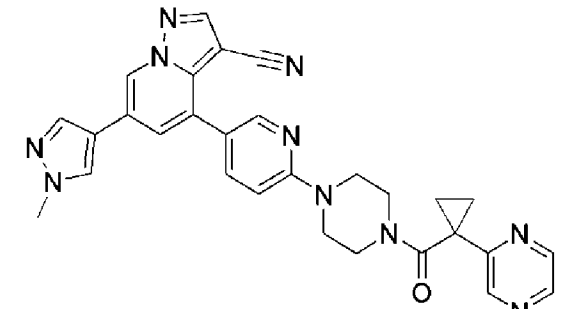
очищали таким же образом, как в примере 341 (за исключением случаев, когда метод очистки был указан), используя при хроматографии соответствующий градиентный элюент, с получением очищенных названных соединений.

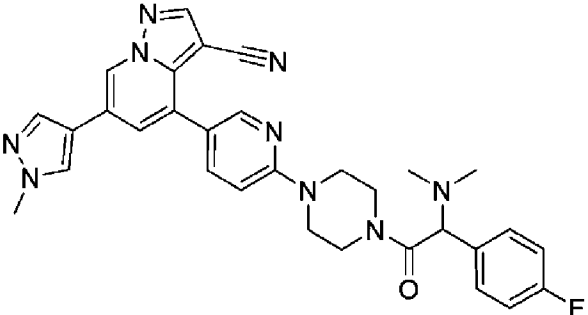
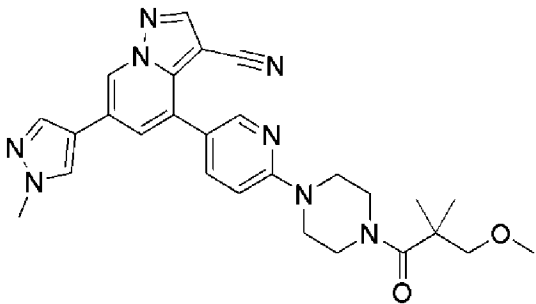
Таблица FF

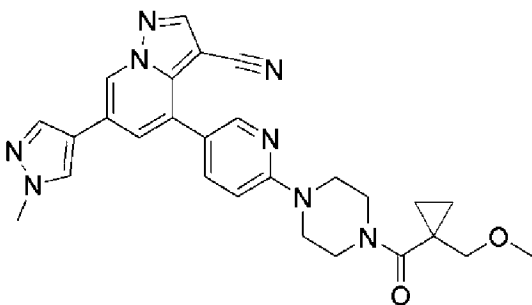
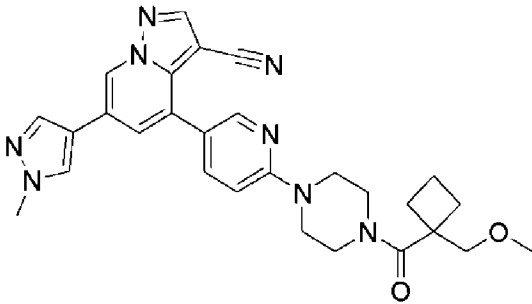
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
342*		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - 4-(6-(4-(4-фенил-тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил) - пиперазин-1-ил) -пиридин-3-ил) - пиразоло[1,5-а] -пиридин-3-карбонитрил	573,3 (M+H)
343		4-(6-(4-(1-(2,4-дихлорфенил) - циклопропанкарбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	597,1 (M+H)

344		4-(6-(4-(1-(4-метоксифенил)-циклопропан-карбонил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	559, 2 (M+H)
345		4-(6-(4-(1-(4-фторфенил)-циклопропан-карбонил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	547, 2 (M+H)

346		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(4-(1-(трифторметил) - циклопропан-карбонил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	521,3 (M+H)
347		4-(6-(4-(1-(гидроксиметил) - циклопропан-карбонил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	483,3 (M+H)
348		4-(6-(4-(1-циано-циклопропан-карбонил) - пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	478,3 (M+H)

349		4-(6-(4-(1-(3-фторфенил)-циклопропан-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	547, 2 (M+H)
350		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-(пиразин-2-ил)-циклопропан-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	531, 2 (M+H)

351		4-(6-(4-(2-(диметиламино)-2-(4-фторфенил)-ацетил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	564, 2 (M+H)
352		4-(6-(4-(3-метокси-2,2-диметилпропаноил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	499, 2 (M+H)

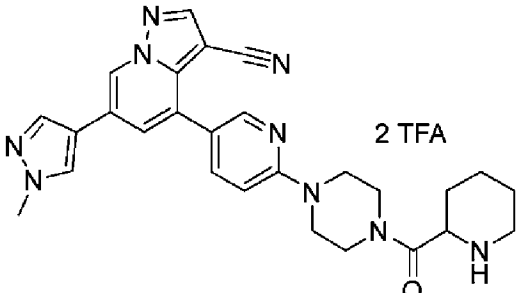
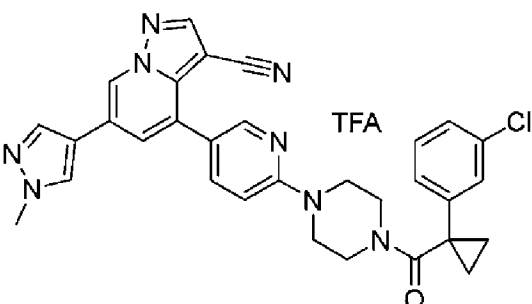
353		4-(6-(4-(1-(метоксиметил)-циклопропан-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	497,2 (M+H)
354		4-(6-(4-(1-(метоксиметил)-циклобутан-карбонил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	511,2 (M+H)

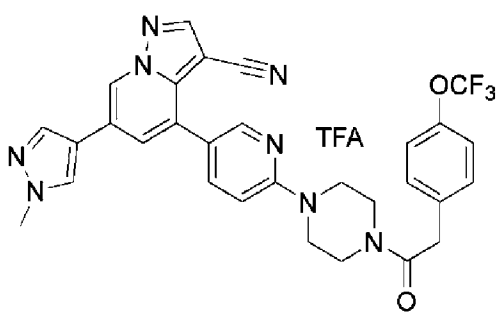
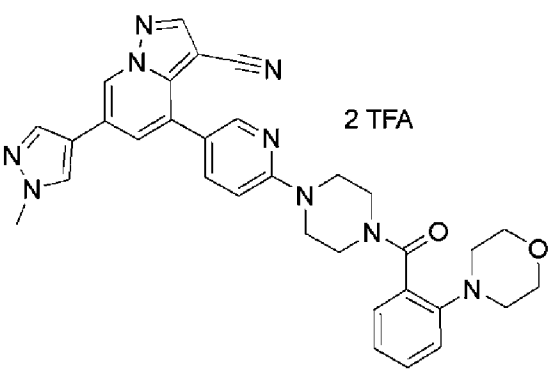
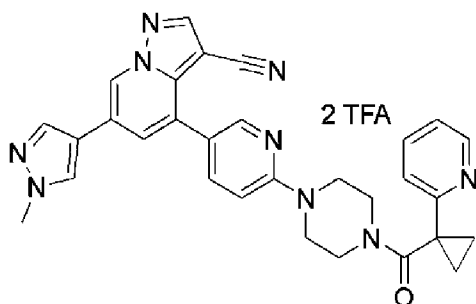
* Пример 342: вместо непосредственного хроматографирования реакционной смеси, ее растирали с EtOAc, и названное соединение выделяли фильтрацией, споласкивая твердые вещества с помощью EtOAc и Et₂O и подвергая сушке под вакуумом.

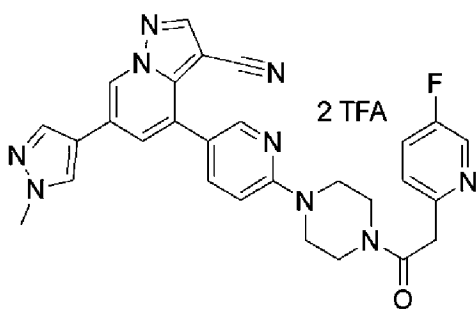
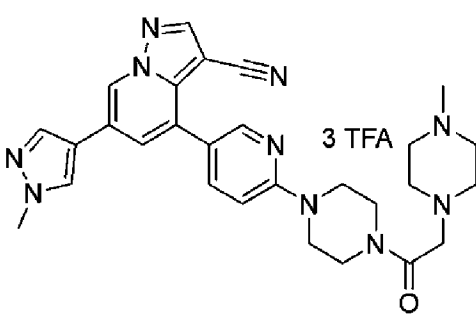
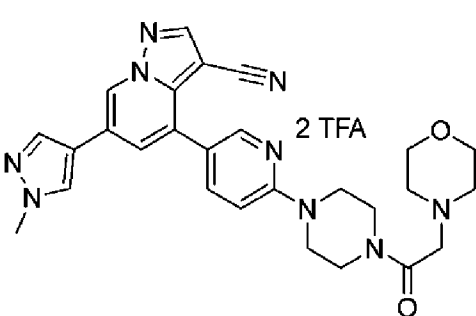
[001367] Соединения в таблице GG получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 33, заменяя 3-(диметиламино)пропановую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту, используемую в качестве исходного материала. Ход каждой реакции контролировали методом LCMS, и, при необходимости, корректировали время проведения реакций. Продукты очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, используя

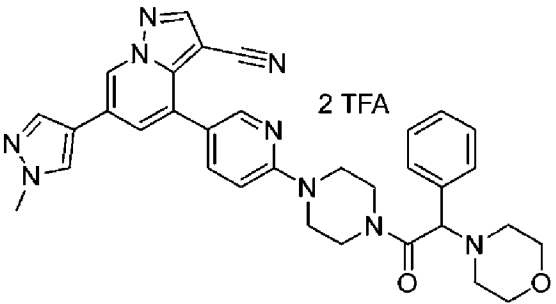
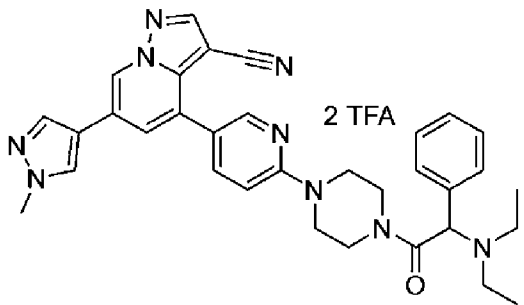
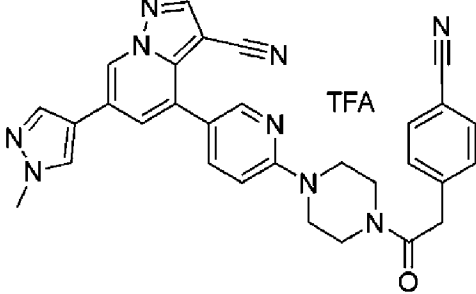
соответствующий градиентный элюент с 0,1 об. % TFA, с получением очищенных названных соединений в форме TFA солей.

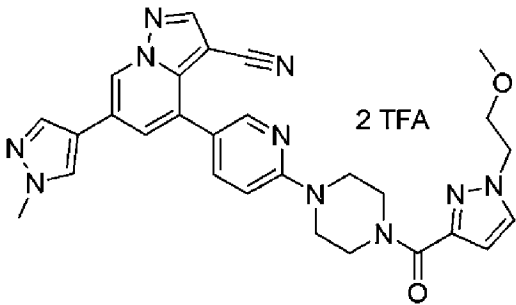
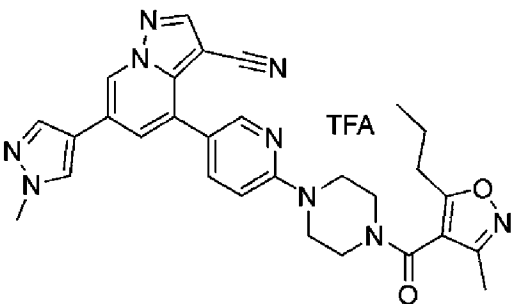
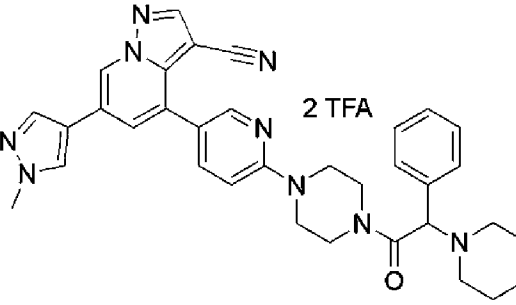
Таблица GG

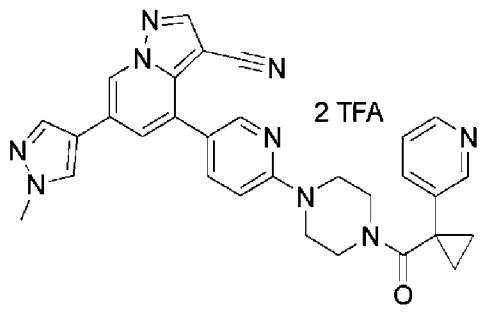
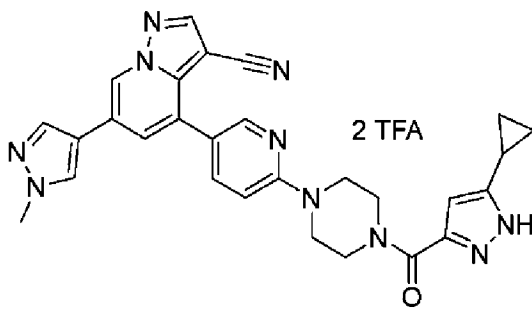
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
355		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиперидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифтор-ацетат)	496,2 (M+H)
356		4-(6-(4-(1-(3-хлор-фенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат	563,1 (M+H)

357		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(4-(трифторметокси)фенил)-ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат	587,2 (M+H)
358		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-морфолинобензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетат)	574,2 (M+H)
359		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетат)	530,2 (M+H)

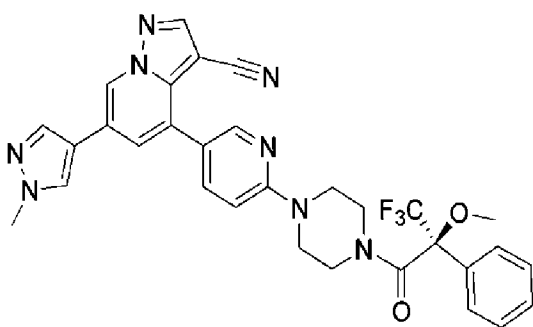
360		4- (6- (4- (2- (5-фтор- пиридин-2-ил) - ацетил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5- а] пиридин-3- карбонитрила бис (2, 2, 2-трифтор- ацетат)	522, 2 (M+H)
361		6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (2- (4-метил- пиперазин-1-ил) - ацетил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрила трис (2, 2, 2-трифтор- ацетат)	525, 2 (M+H)
362		6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (2-морфолино- ацетил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрила бис (2, 2, 2-трифтора- цетат)	512, 2 (M+H)

363		6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (2-морфолино-2- фенилацетил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрила бис (2, 2, 2-трифтор- ацетат)	588, 2 (M+H)
364		4- (6- (4- (2- (диэтиламино) -2- фенилацетил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1- метил-1Н-пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрила бис (2, 2, 2-трифтор- ацетат)	574, 3 (M+H)
365		4- (6- (4- (2- (4- цианофенил) ацетил) п иперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1- метил-1Н-пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрила 2, 2, 2- трифторацетат	528, 2 (M+H)

366		4- (6- (4- (1- (2-метоксиэтил) -1Н-пиразол-3-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрила бис (2, 2, 2-трифтор-ацетат)	537, 2 (M+H)
367		6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (3-метил-5-пропилизоксазол-4-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрила 2, 2, 2-трифторацетат	536, 2 (M+H)
368		6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (2-фенил-2- (пиперидин-1-ил) -ацетил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрила бис (2, 2, 2-трифторацетат)	586, 3 (M+H)

369		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-(пиридин-3-ил) циклопропан-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифтор-ацетат)	530,2 (M+H)
370		4-(6-(4-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифтор-ацетат)	519,2 (M+H)

[001368] Пример 371

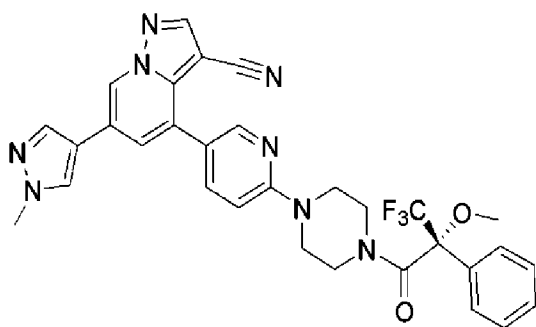


[001369] (S)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001370] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а]-

пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 15 мг 0,033 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали ТЕА (14 мкл, 0,098 ммоль) и (R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноила хлоридом (12 мг, 0,049 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (13 мг, 66% выход). MS (apci) m/z=601,1 (M+H).

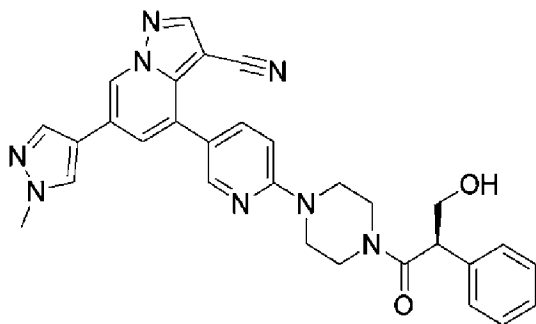
[001371] Пример 372



[001372] (R)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001373] Используя методику, описанную в примере 371, заменяя (R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноила хлорид на (S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноила хлорид, выделяли в чистом виде названное соединение (16 мг, 61% выход) после очистки хроматографией с обращенной фазой C18 (0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента). MS (apci) m/z=601,2 (M+H).

[001374] Пример 373

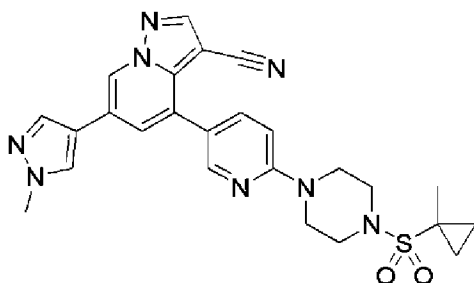


[001375] (R)-4-(6-(4-(3-гидрокси-2-фенилпропанол)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001376] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-

пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 50,3 мг, 0,110 ммоль) в DCM (1,10 мл) обрабатывали (R)-3-гидрокси-2-фенилпропановой кислотой (промежуточным соединением R12; 21,9 мг, 0,132 ммоль), HATU (50,2 мг, 0,132 ммоль) и DIEA (191,6 мкл, 1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (10-90% DCM/Ацетон) с получением названного соединения (32,0 мг, 55% выход). MS (apci) m/z=533,2 (M+H).

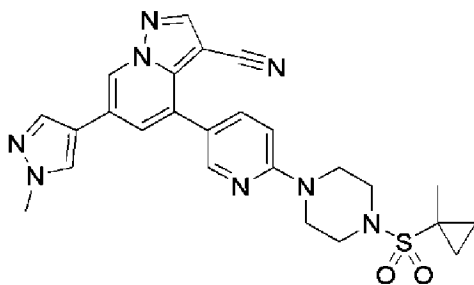
[001377] Пример 374



[001378] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((1-метилциклопропил)сульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001379] Смесь 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 25 мг, 0,055 ммоль), 1-метилциклопропан-1-сульфонилхлорида (8,45 мг, 0,0547 ммоль) и TEA (76 мкл, 0,55 ммоль) в DMA (500 мкл) перемешивали 20 часов при 70°C. Неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (0,2% MeOH/ 0,2% NH₄OH в DCM) с получением названного соединения (8,5 мг, 31% выход). MS (apci) m/z=503,2 (M+H).

[001380] Пример 375

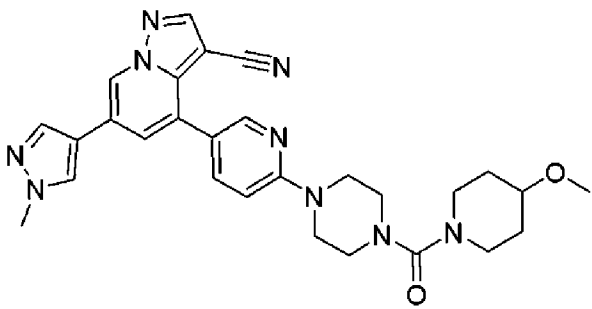
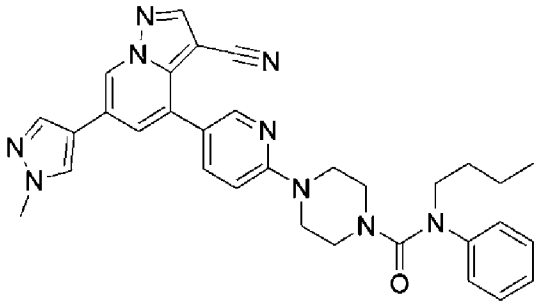
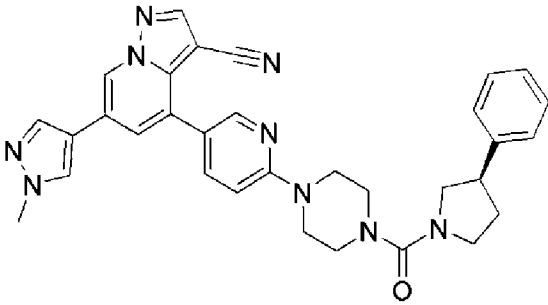


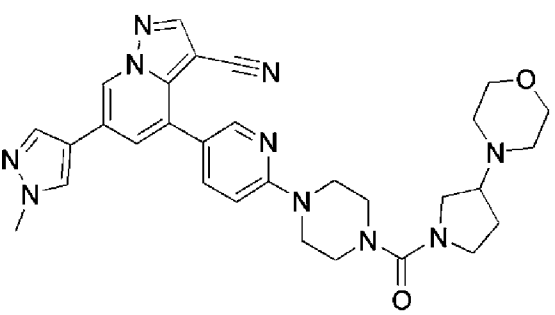
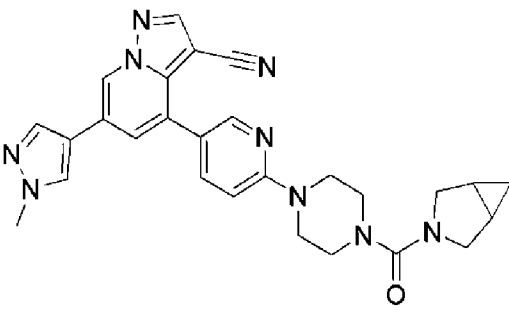
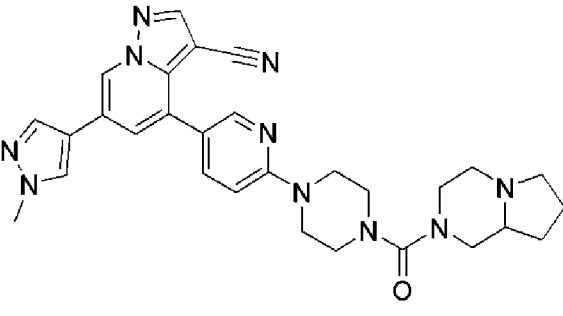
[001381] (S)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-фенил-пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

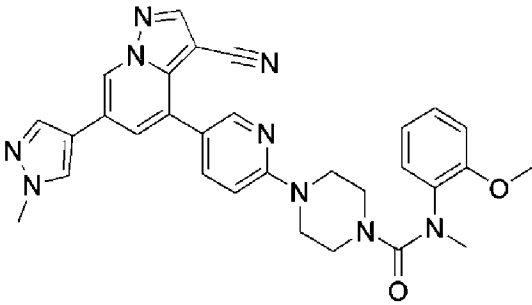
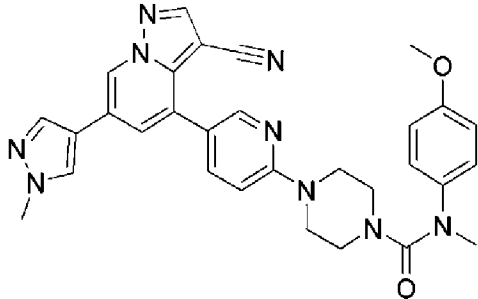
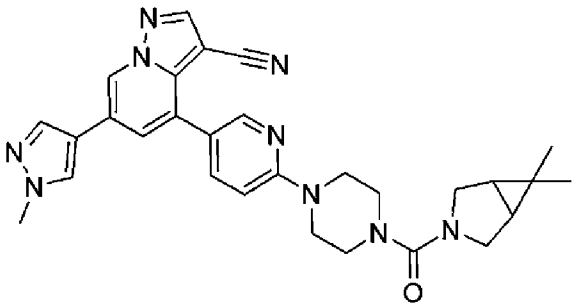
[001382] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 25 мг, 0,055 ммоль) и DIEA (57 мкл, 0,33) ммоль) в DriSolv® DCM (164 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифостена (8,1 мг, 0,027 ммоль) в DriSolv® DCM (273 мкл). После перемешивания в течение 90 минут при 0°C, реакционную смесь обрабатывали (S)-3-фенилпирролидина гидрохлоридом (15 мг, 0,082 ммоль), затем перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. Полученную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-75% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (9,5 мг, 31% выход). MS (apci) m/z=558,2 (M+H).

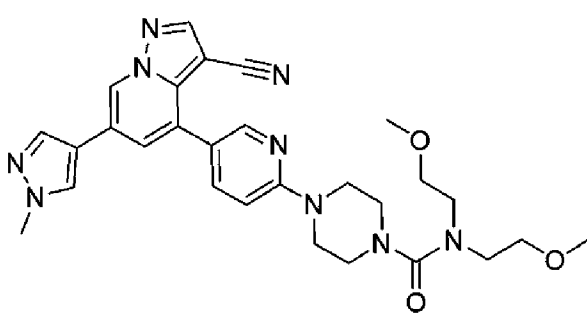
[001383] Соединения в таблице НН получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 375, заменяя (S)-3-фенилпирролидина гидрохлорид на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, при необходимости, корректировали время проведения реакций. Продукты очищали хроматографией с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент, с получением очищенного названного соединения.

Таблица НН

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
376		4-(6-(4-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	526,2 (M+H)
377		N-бутил-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-фенилпиперазин-1-карбоксамид	560,1 (M+H)
378		(R)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-фенилпирролидин-1-карбонил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	558,2 (M+H)

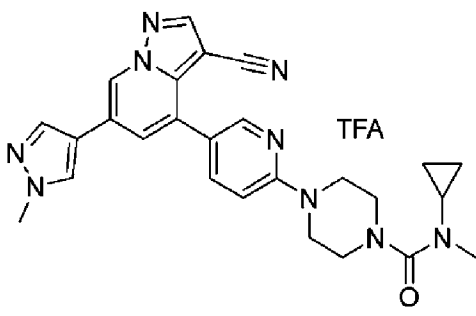
379		6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (3- морфолино- пирролидин-1- карбонил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	567, 2 (M+H)
380		4- (6- (4- (3- азабицикло [3.1.0] гексан-3- карбонил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	494, 1 (M+H)
381		6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (октагидро- пирроло [1, 2-а] пиразин-2- карбонил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	537, 3 (M+H)

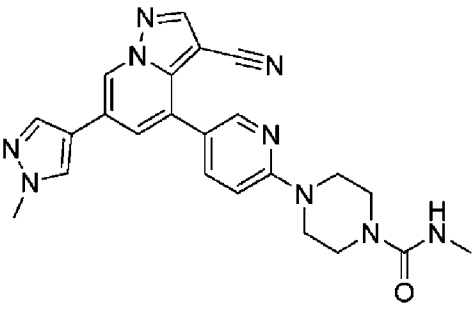
382		4- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N- (2-метоксифенил) - N-метилпиперазин- 1-карбоксамид	548, 3 (M+H)
383		4- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N- (4-метоксифенил) - N-метилпиперазин- 1-карбоксамид	548, 3 (M+H)
384		4- (6- (4- (6, 6- диметил-3- азабицикло [3.1.0] гексан-3- карбонил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	522, 4 (M+H)

385		4- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - N, N-бис (2- метоксиэтил) - пиперазин-1- карбоксамид	544, 2 (M+H)
-----	---	---	-----------------

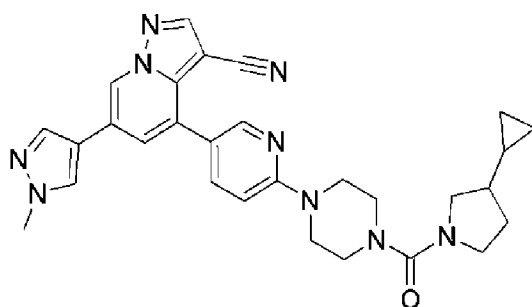
[001384] Соединения в таблице II получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 130, заменяя 2-метокси-N-метил-этанамина на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, при необходимости, корректировали время проведения реакций. Продукты очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, используя соответствующий градиентный элюент, с получением очищенных названных соединений.

Таблица II

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
386		4- (5- (3-циано-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N-циклопропил-N-метилпиперазин-1-карбоксамид 2, 2, 2-трифторацетат	482, 2 (M+H)

387		4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид	442,1 (M+H)
-----	---	---	----------------

[001385] Пример 388



[001386] 4-(6-(4-(3-циклопропилпирролидин-1-карбонил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001387] Стадия 1. Получение 4-нитрофенил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. При комнатной температуре суспензию 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 100 мг, 0,219 ммоль) в DMA (2 мл) обрабатывали последовательно DIEA (114 мкл, 0,656 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиаом (66,1 мг, 0,328 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего анализ методом LCMS показал, что в качестве основного продукта образовалось названное соединение, MS (apci) m/z=550 (M+H). Реакционную смесь разделяли на 6 равных порций, и одну порцию использовали непосредственно на стадии 2. Остальные пять порций сохраняли и использовали при получении каждого из соединений, приведенных в таблице JJ.

[001388] Стадия 2. Получение 4-(6-(4-(3-циклопропилпирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

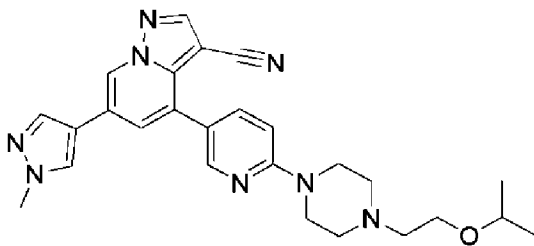
При комнатной температуре раствор 3-циклопропилпирролидина (6,1 мг, 0,055 ммоль) в DMA (0,1 мл) и DIEA (19 мкл, 0,11 ммоль) обрабатывали суспензией 4-нитрофенил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил) - пиперазин-1-карбоксилата (1/6 частью суспензию со стадии 1; приблизительно 20 мг, 0,036 ммоль) в DIEA/DMA (приблизительно 0,35 мл, приблизительно 0,33 М). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (1 мл) и затем фильтровали. Твердый осадок на фильтре споласкивали водой, затем растворяли в ACN и очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-90% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (5,6 мг, 29% выход). MS (apci) m/z=522,2 (M+H).

[001389] Соединения в таблице JJ получали в соответствии с методом, описанным на стадии 2 при синтезе в примере 388, заменяя 3-циклопропилпирролидин на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, при необходимости, корректировали время проведения реакций. Соединения очищали хроматографией с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент, с получением очищенного названного соединения.

Таблица JJ

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
389		4-(6-(4-(3-этил-пирролидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	510,2 (M+H)
390		4-(6-(4-(3-изо-пропилпирролидин-1-карбонил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	524,2 (M+H)
391		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - 4-(6-(4-(3-(трифтор-метил) пирролидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	550,2 (M+H)

[001390] Пример 392

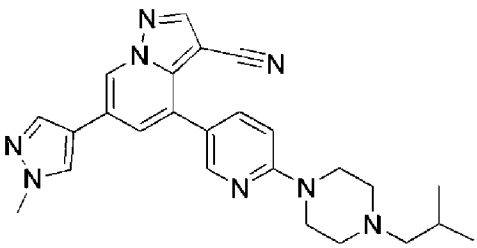
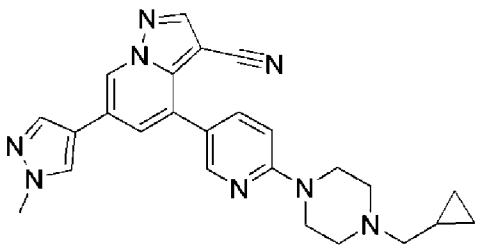
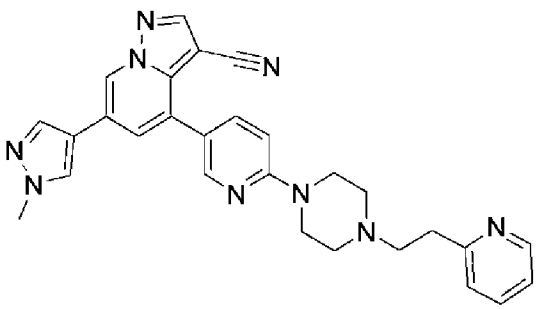
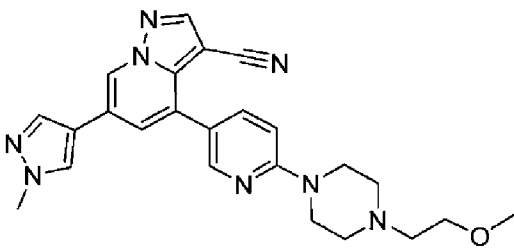


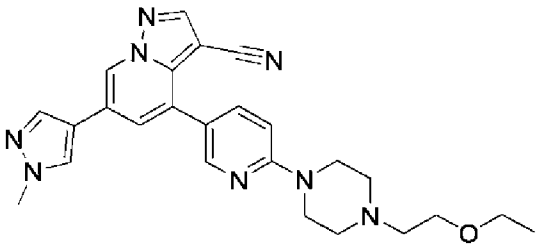
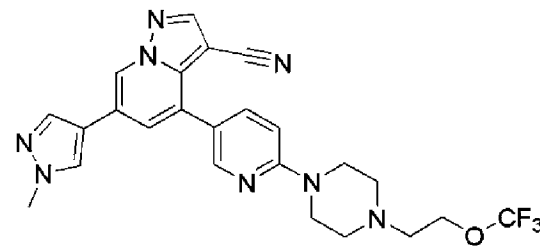
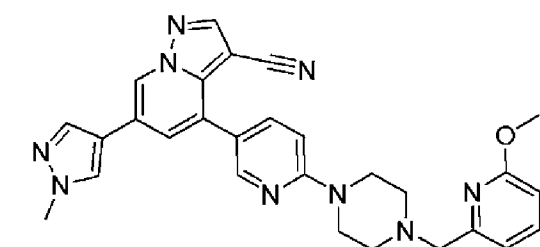
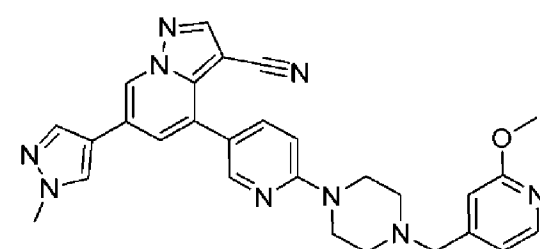
[001391] 4-(6-(4-(2-изопропоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

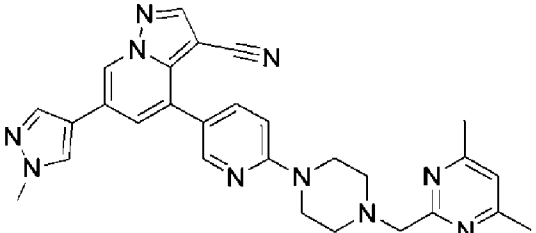
[001392] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,018 г, 0,0394 ммоль) в осушенном DMF (0,3 мл) и TEA (54,9 мкл, 0,394 ммоль) обрабатывали 2-(2-бромэтокси)пропаном (0,0197 г, 0,118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C, и затем добавляли дополнительное количество 2-(2-бромэтокси)пропана (1 экв) и TEA (1 экв). Реакционную смесь перемешивали 24 часа при 75°C. После охлаждения до комнатной температуры, полученную реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-99% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (7,4 мг, 41% выход). MS (apci) m/z=471,2 (M+H).

[001393] Соединения в таблице КК получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 392, используя или DMF, или DMA в качестве реакционного растворителя, и заменяя 2-(2-бромэтокси)пропан на соответствующий алкилгалогенид, используемый в качестве исходных материалов. Ход реакций контролировали методом LCMS, и соответствующим образом корректировали время и температуру проведения реакций. В некоторых случаях, требовалось добавление дополнительных эквивалентов алкилгалогенида/TEA (1-5 экв) через 24 часа при 75°C. Названные соединения выделяли в чистом виде после хроматографии с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент.

Таблица КК

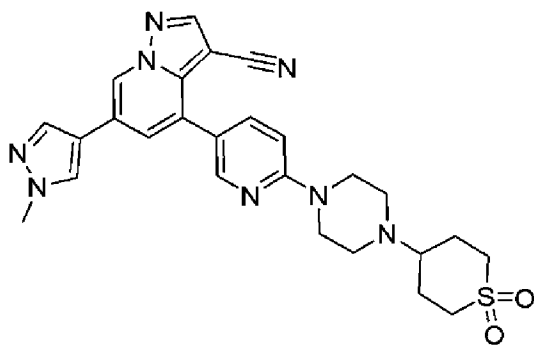
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
393		4-(6-(4-изобутил- пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло [1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	441,1 (M+H)
394		4-(6-(4- (циклопропилметил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло [1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	439,2 (M+H)
395		6-(1-метил-1H- пиразол-4-ил) -4-(6- (4-(2-(пиридин-2- ил) этил) пиперазин- 1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	490,2 (M+H)
396		4-(6-(4-(2-метокси- этил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1H- пиразол-4- ил) пиразоло [1,5- а] пиридин-3- карбонитрил	443,2 (M+H)

397		4-(6-(4-(2-этокси-этил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	469,2 (M+H)
398		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -4-(6-(4-(2-(трифтор-метокси) этил) -пиперазин-1-ил) -пиридин-3-ил) -пиразоло [1,5-а] -пиридин-3-карбонитрил	497,1 (M+H)
399		4-(6-(4-(6-метокси-пиридин-2-ил) метил) -пиперазин-1-ил) -пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] -пиридин-3-карбонитрил	506,2 (M+H)
400		4-(6-(4-(2-метокси-пиридин-4-ил) метил) -пиперазин-1-ил) -пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] -пиридин-3-карбонитрил	506,2 (M+H)

401*		4-(6-(4-((4,6- диметилпиримидин-2- ил)метил)пиперазин- 1-ил)пиридин-3-ил)- 6-(1-метил-1H- пиразол-4-ил)- пиразоло[1,5-a]- пиридин-3- карбонитрил	505,2 (M+H)
------	---	--	----------------

* Пример 401: использовали только 1,5 экв алкилгалогенида (2-(хлорметил)-4,6-диметилпиримидина), 10 экв ТЕА и проводили реакцию при комнатной температуре, или же следовали аналогичной методике.

[001394] Пример 402

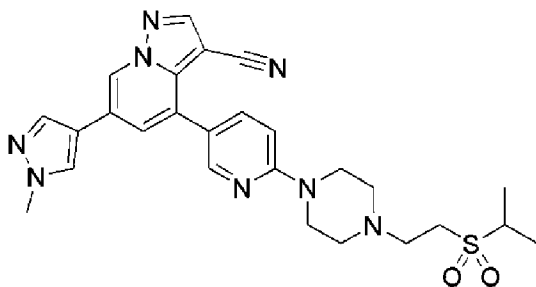


[001395] 4-(6-(4-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001396] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,0199 г, 0,0435 ммоль) в осушенном DMF (1 мл) обрабатывали Cs₂CO₃ (0,0425 г, 0,131 ммоль) и 4-бромтетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксидом (0,0185 г, 0,0870 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 60°C, затем в течение ночи при 75°C, и затем добавляли дополнительное количество 4-бромтетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксида (20 мг, 0,939 ммоль) и Cs₂CO₃ (40 мг, 0,301 ммоль). Через 3 дня при 75°C, этот процесс повторяли, добавляя 4-бромтетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксид (35 мг, 0,164

ммоль) и Cs_2CO_3 (60 мг, 0,451 ммоль) и затем перемешивая в течение еще 24 часов при 75°C. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-99% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (4,2 мг, 19% выход). MS (apci) $m/z=562,1$ ($M+2\text{ Na}$).

[001397] Пример 403

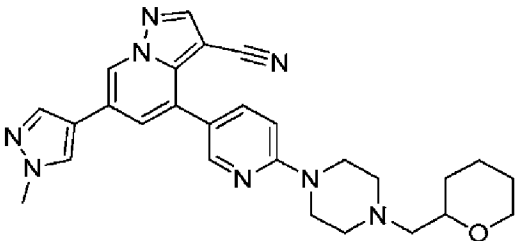
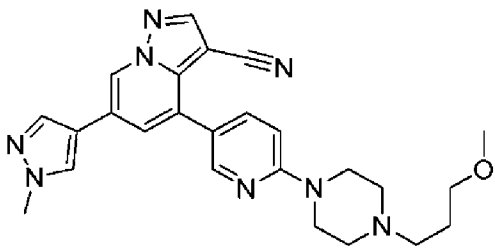
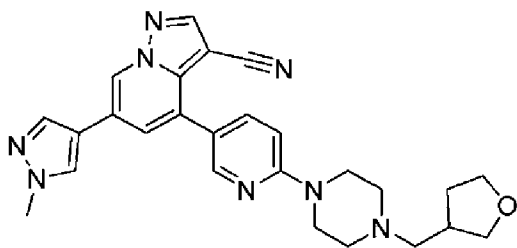


[001398] 4-(6-(4-(2-(изопропилсульфонил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001399] При комнатной температуре 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (пример 2; 25 мг, 0,055 ммоль), 2-((2-хлорэтил)сульфонил)пропан (18,7 мг, 0,109 ммоль) и ТЕА (76 мкл, 0,55 ммоль) в осушенном DMA (500 мкл) перемешивали в течение 3 дней при 70°C. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (2% MeOH/ 0,02% NH_4OH в DCM в качестве элюента) с получением названного соединения (8,6 мг, 30% выход). MS (apci) $m/z=519,2$ ($M+H$).

[001400] Соединения в таблице LL получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 403, заменяя 2-((2-хлорэтил)сульфонил)пропан на соответствующий алкилгалогенид. Завершение реакций контролировали методом LCMS, и соответствующим образом корректировали время проведения реакций. Названные соединения выделяли в чистом виде после хроматографии на силикагеле (2% MeOH/ 0,02% NH_4OH в DCM в качестве элюента), если не было указано иначе.

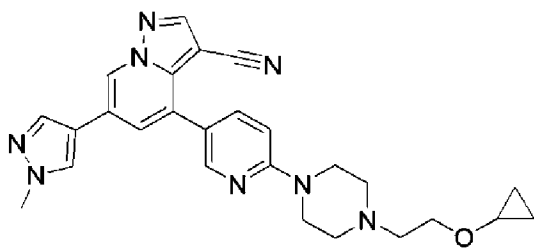
Таблица LL

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
404*		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	483,3 (M+H)
405* *		4-(6-(4-(3-метоксипропил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	457,2 (M+H)
406		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	469,2 (M+H)

* выделяли после удаления под вакуумом DMA и затем растирания с EtOAc и фильтрации

** использовали 4 экв алкилгалогенида

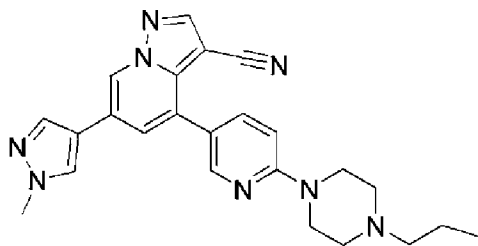
[001401] Пример 407



[001402] 4-(6-(4-(2-циклопропоксиэтил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001403] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,0185 г, 0,0404 ммоль) в осушенном DMF (0,3 мл) обрабатывали ТЕА (56,3 мкл, 0,404 ммоль) и (2-хлорэтокси)циклопропаном (0,0146 г, 0,121 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C, и затем добавляли дополнительное количество (2-хлорэтокси)-циклопропана (1 экв) и DMF (0,2 мл) с KI (20,1 мг, 0,121 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при 75°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (4,4 мг, 23% выход). MS (apci) m/z=469,2 (M+H).

[001404] Пример 408



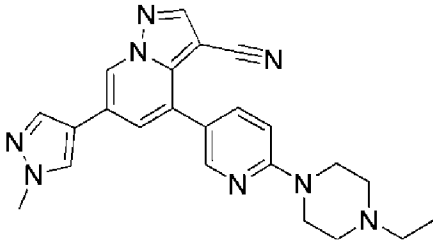
[001405] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-пропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

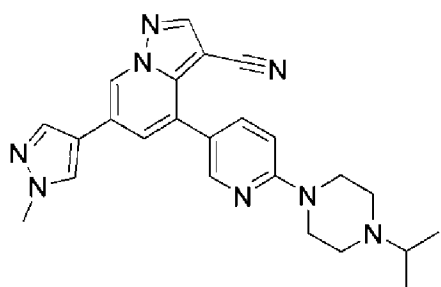
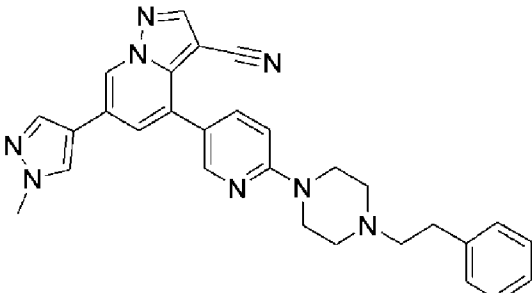
[001406] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 20 мг, 0,044 ммоль) в DMF (300 мкл) и ТЕА (61 мкл, 0,44 ммоль) обрабатывали 1-йодпропаном (8,5 мкл, 0,087 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем добавляли дополнительное количество 1-йодпропана (8,5 мкл, 0,087 ммоль; 1 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не заканчивалась реакция, что определяли методом ВЭЖХ. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (10–99% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (12 мг, 64% выход). MS (apci) $m/z=427,2$ (M+H).

[001407] Соединения в таблице ММ получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 408 (за исключением указанных случаев), заменяя 1-йодпропан на соответствующий алкилгалогенид, используемый в качестве исходного материала. Ход реакций контролировали методом ВЭЖХ, и, соответственно, корректировали время проведения реакций. В некоторых случаях, после перемешивания в течение ночи требовалось введение дополнительного количества алкилгалогенида (1 экв)/ТЕА (1,2 экв). Названные соединения выделяли в чистом виде после хроматографии с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент.

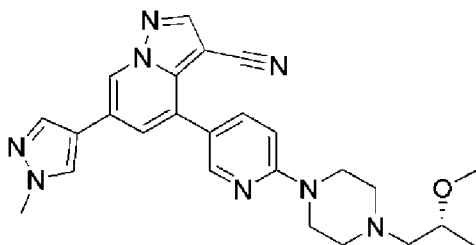
Таблица ММ

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
409		4-(6-(4-этил-пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	413,2 (M+H)

410		4-(6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	427,2 (M+H)
411*		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-бенетил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	489,2 (M+H)

*реакцию проводили при 75°C.

[001408] Пример 412



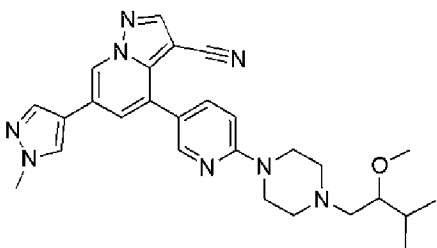
[001409] (R)-4-(6-(4-(2-метоксипропил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

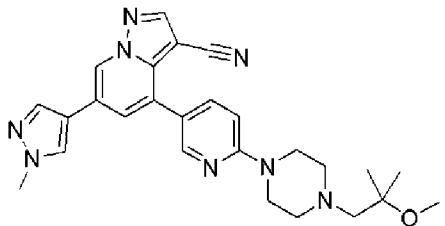
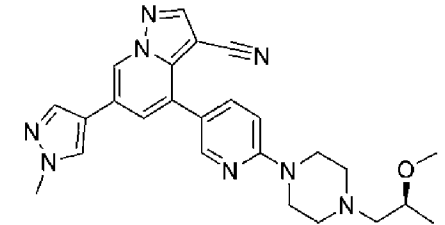
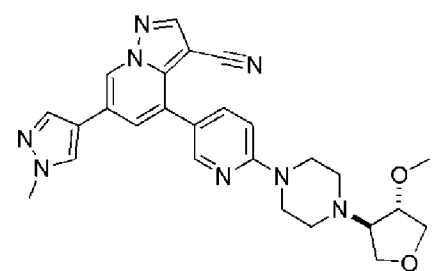
[001410] NaH (60% по массе дисперсию в минеральном масле; 1,12 мг, 0,0280 ммоль) добавляли к холодному (0°C) раствору (R)-4-(6-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 158; 6,2 мг, 0,0140 ммоль) в осушенном THF (0,2 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0°C. К смеси при 0°C добавляли CH₃I (1 М в THF; 1,74 мкл, 0,0280 ммоль).

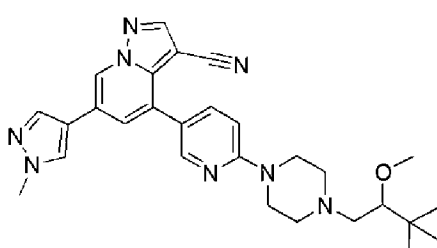
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре при 0°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и CHCl_3 . Двухфазную смесь разделяли, водную фазу экстрагировали CHCl_3 , и объединенные органические экстракты фильтровали через PS фритту. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (25-90% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2,8 мг, 44% выход). MS (apci) $m/z=457,1$ (M+H).

[001411] Соединения в таблице NN получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 412, заменяя (R)-4-(6-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (пример 158) на соответствующий спирт. Завершение реакций контролировали методом LCMS, и, соответственно, корректировали время проведения реакций. Названные соединения выделяли в чистом виде после хроматографии с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиент.

Таблица NN

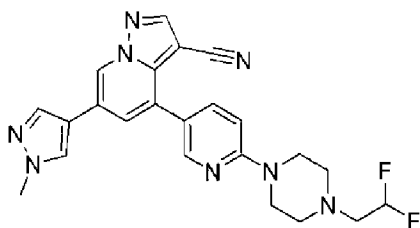
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
413*		4-(6-(4-(2-метокси-3-метил-бутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	485,2 (M+H)

414		4-(6-(4-(2-метокси-2-метил-пропил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	471,2 (M+H)
415		(S)-4-(6-(4-(2-метоксипропил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	457,1 (M+H)
416		4-(6-(4-((3r, 4s)-4-метокситетра-гидрофуран-3-ил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	485,2 (M+H)

417		4-(6-(4-(2-метокси-3,3-диметилбутил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	499,3 (M+H)
-----	---	--	----------------

* в примере 413 использовали DCM при гашении/выделении.

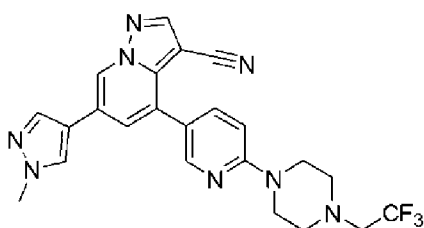
[001412] Пример 418



[001413] 4-(6-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001414] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,0199 г, 0,0435 ммоль) в DMF (0,3 мл) обрабатывали TEA (60,6 мкл, 0,435 ммоль) и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонатом (0,0279 г, 0,131 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C и затем очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-99% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (10,6 мг, 54% выход). MS (apci) m/z=449,2 (M+H).

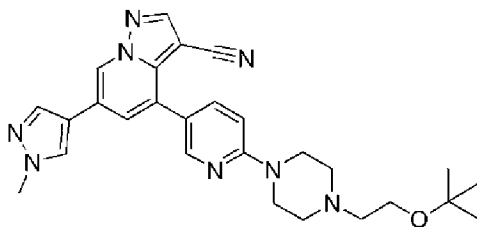
[001415] Пример 419



[001416] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001417] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,0203 г, 0,0444 ммоль) в осушенном DMF (0,3 мл) обрабатывали ТЕА (61,9 мкл, 0,444 ммоль) и 1,1,1-трифтор-2-йодэтаном (0,0280 г, 0,133 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при 70°C, и затем добавляли дополнительное количество осушенного DMF (0,2 мл), ТЕА (50 мкл, 0,359 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфоната (19,8 мкл, 0,133 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при 70°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-99% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (12,8 мг, 62% выход). MS (apci) m/z=467,1 (M+H).

[001418] Пример 420

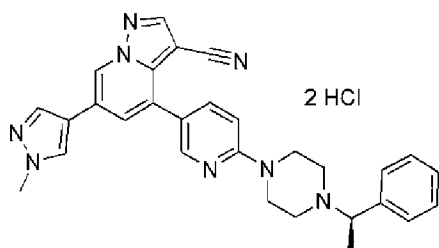


[001419] 4-(6-(4-(2-(третбутокс)этил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001420] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,0175 г, 0,0383 ммоль) в осушенном DMF (0,3 мл) обрабатывали ТЕА (53,3 мкл, 0,383 ммоль) и 2-(третбутокс)этилметансульфонатом (0,0150 г, 0,0765 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C, и затем добавляли дополнительное количество 2-(третбутокс)этилметансульфоната (7,5 мг, 0,0383 ммоль) и

осушенного DMF (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали 48 часов при 75°C, затем в течение 24 часов при 85°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (20-90% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (8,7 мг, 47% выход). MS (apci) m/z=485,2 (M+H)

[001421] Пример 421



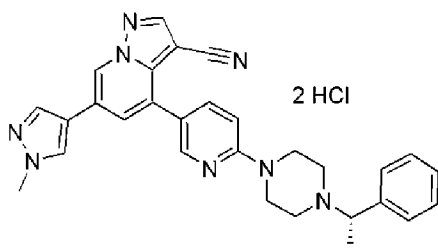
[001422] (R)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001423] Стадия 1. Получение (S)-1-фенилэтилметансульфоната. Холодный (0°C) раствор (S)-1-фенилэтанола (0,95 г, 7,78 ммоль) и TEA (2,17 мл, 15,6 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывали на протяжении 20 минут метансульфонилхлоридом (1,07 г, 9,33 ммоль). Полученную реакционную смесь подогревали до комнатной температуры. Смесь гасили водой (2 мл) при комнатной температуре, и объединенные органические экстракты разделяли, используя хроматографию для фазового разделения, и концентрировали под вакуумом. Полученное масло использовали непосредственно на стадии 2.

[001424] Стадия 2. Получение (R)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида. При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,05303 г, 0,1159 ммоль) в осушенном DMF (0,9 мл) обрабатывали Cs₂CO₃ (0,3778 г, 1,159 ммоль) и (S)-1-фенилэтилметансульфонатом (0,1393 г, 0,3478 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C, и затем добавляли дополнительное количество (S)-1-фенилэтилметансульфоната (50

мкл). Температуру реакции повышали до 80°C, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 часов. Реакционную смесь гасили водой/DCM. Объединенные органические экстракты разделяли, фильтровали через PS бумагу и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (10-99%, ACN/вода с 0,01% HCl в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме дигидрохлоридной соли (11,2 мг, 20% выход). MS (apci) m/z=489,2 (M+H).

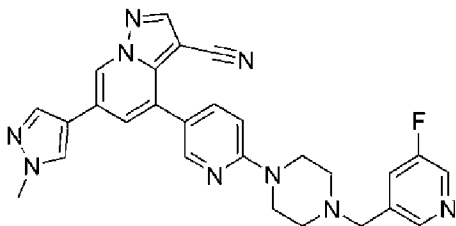
[001425] Пример 422



[001426] (S)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001427] Названное соединение получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 421, заменяя (S)-1-фенилэтанол на (R)-1-фенилэтанол на стадии 1, и заменяя (S)-1-фенилэтилметансульфонат на (R)-1-фенилэтилметансульфонат на стадии 2, и увеличивая количества как метансульфонатного реагента (6 экв), так и Cs₂CO₃ (13 экв). После хроматографии с обращенной фазой C18 (10-99%, ACN/вода с 0,01% HCl в качестве градиентного элюента), выделяли названное соединение в чистом виде в форме дигидрохлоридной соли (13,7 мг, 25% выход). MS (apci) m/z=489,2 (M+H).

[001428] Пример 423



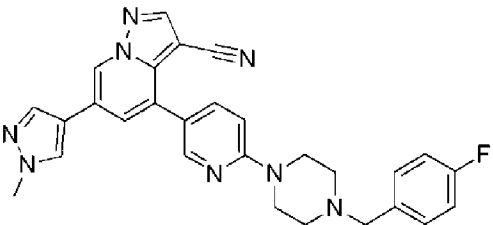
[001429] 4-(6-(4-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-

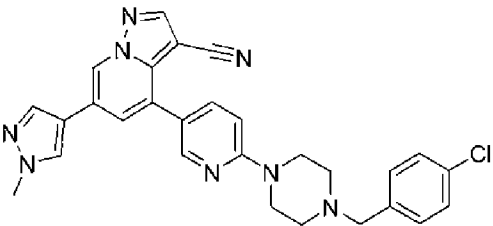
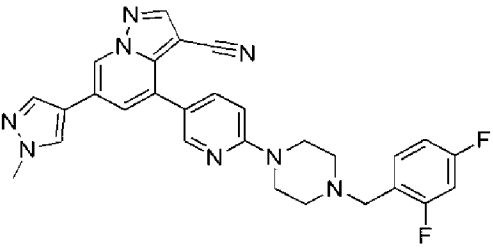
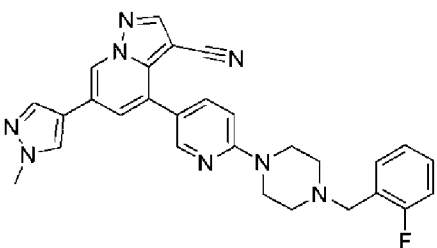
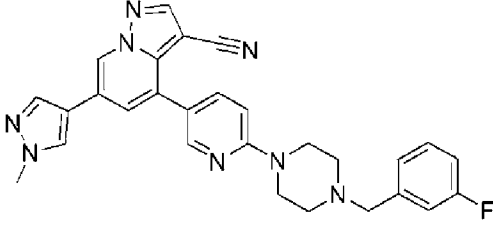
пиридин-3-карбонитрил

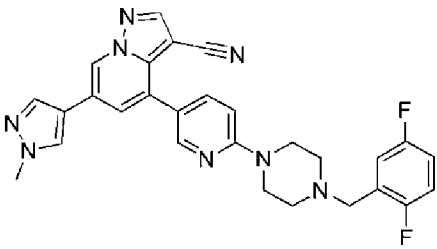
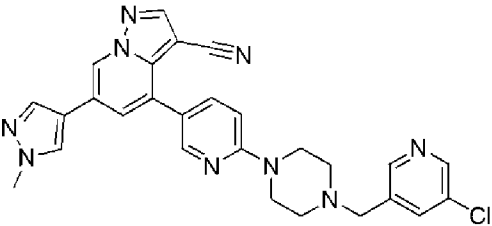
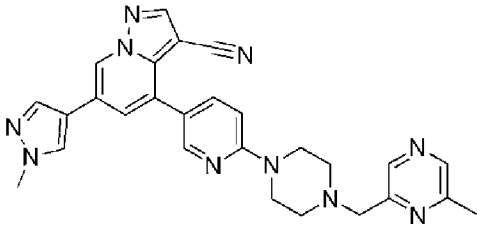
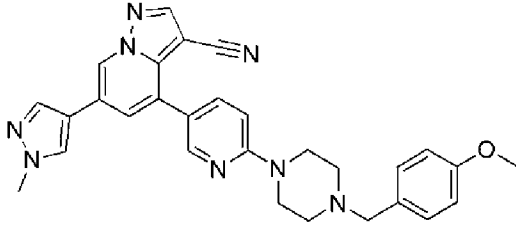
[001430] При комнатной температуре смесь 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 30,00 мг, 78,04 ммоль) и 5-фторникотинальдегида (14,64 мг, 117,06 ммоль) в DMF (1,00 мл) обрабатывали TEA (32,45 мл, 234,12 ммоль). Смесь подкисляли до pH 6 уксусной кислотой и затем перемешивали в течение 2 часов при 25°. К реакционной смеси добавляли NaBH₃CN (9,808 мг, 156,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердых частиц, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (10 mM NH₄(HCO₃)/ACN) с получением названного соединения (14,8 мг, 38% выход). MS (apci) m/z=494,1 (M+H), 516,1 (M+Na).

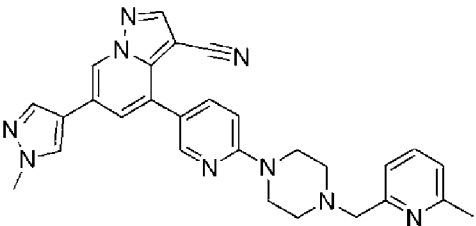
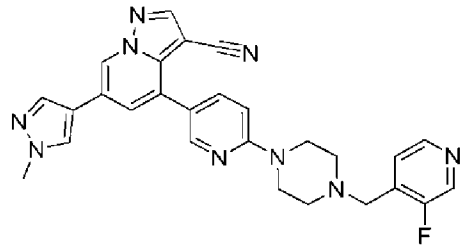
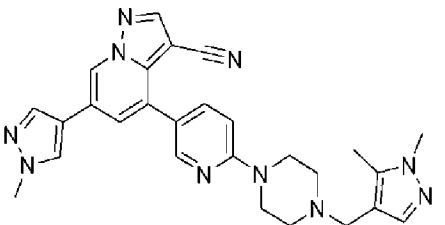
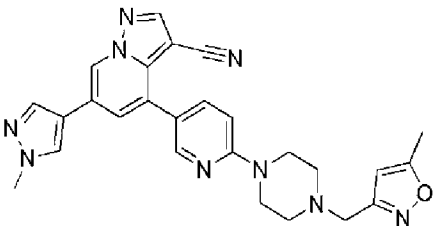
[001431] Соединения в таблице 00 получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 423, заменяя 5-фторникотинальдегид на соответствующий альдегид. Завершение реакций контролировали методом LCMS, и, соответственно, корректировали время проведения реакций. Названные соединения выделяли в чистом виде после препаративной ВЭЖХ, используя соответствующий градиентный элюент.

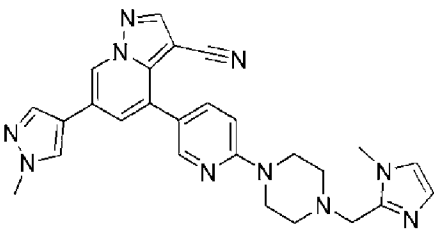
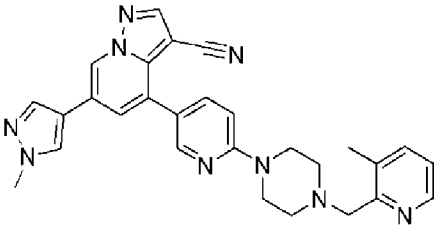
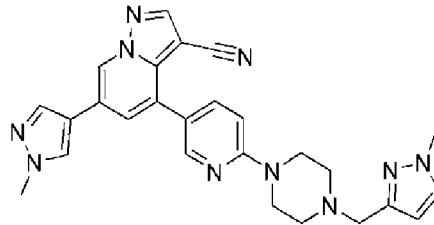
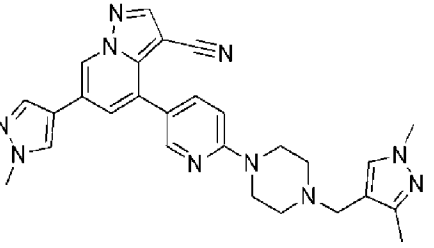
Таблица 00

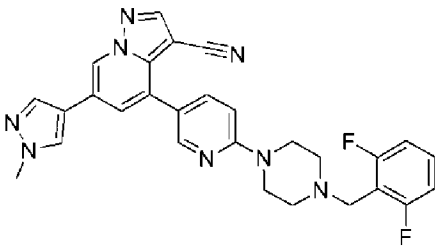
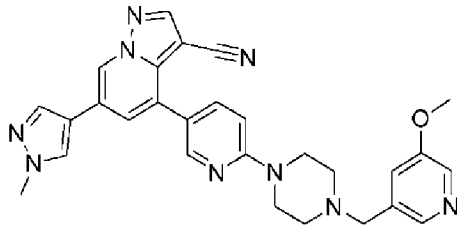
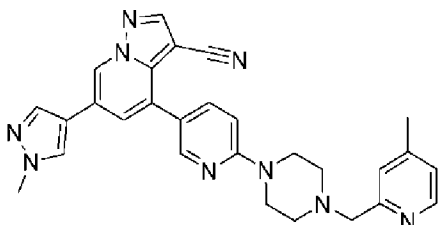
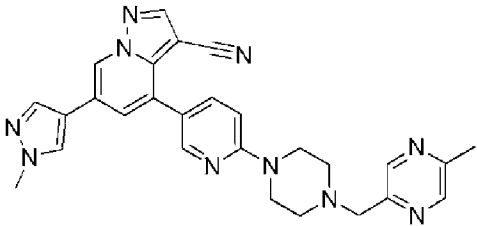
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
424		4-(6-(4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	493,1 (M+H)

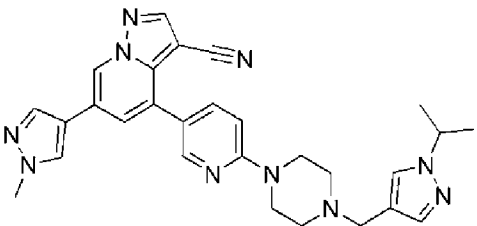
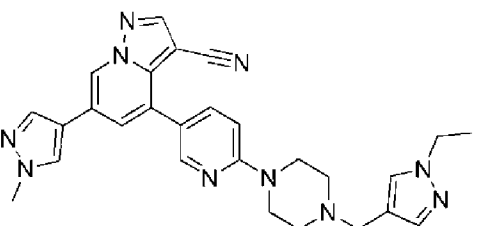
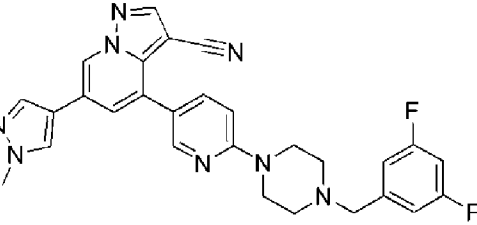
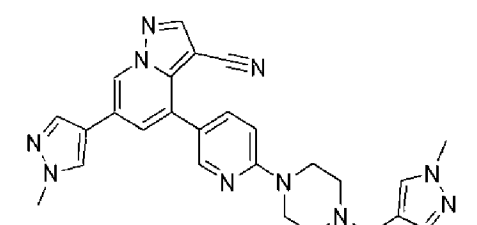
425		4-(6-(4-(4-хлор-бензил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	509, 1 (M+H)
426		4-(6-(4-(2, 4-дифторбензил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	511, 1 (M+H)
427		4-(6-(4-(2-фтор-бензил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	493, 2 (M+H)
428		4-(6-(4-(3-фтор-бензил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	493, 1 (M+H)

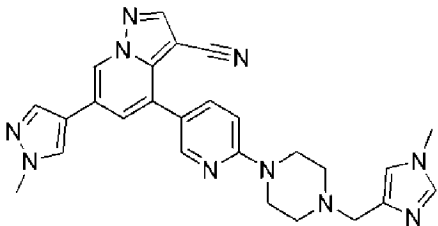
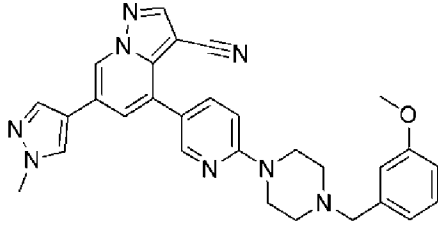
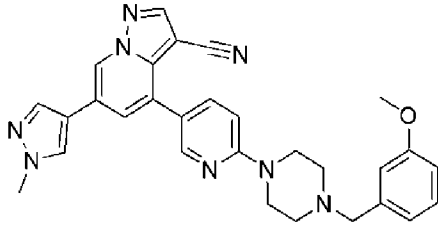
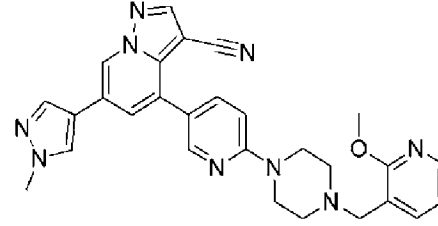
429		4- (6- (4- (2, 5-дифтор-бензил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	511, 2 (M+H)
430		4- (6- (4- ((5-хлор-пиридин-3-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	510, 1 (M+H)
431		6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -4- (6- (4- ((6-метилпиперазин-2-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	491, 2 (M+H)
432		4- (6- (4- (4-метокси-бензил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	505, 2 (M+H)

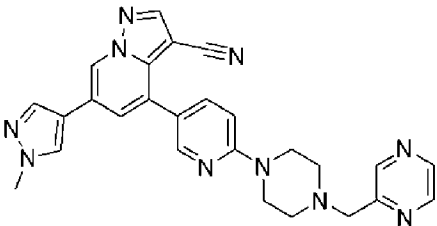
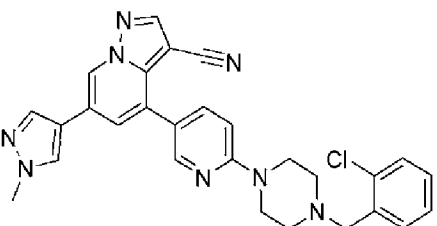
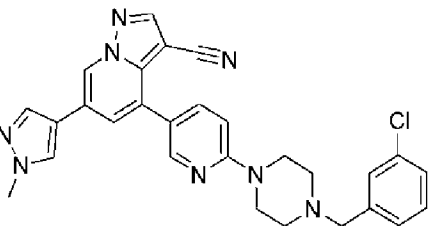
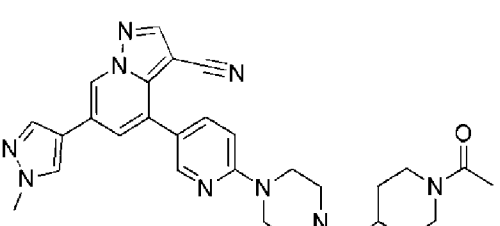
433		6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- ((6-метилпиридин- 2-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	490, 2 (M+H)
434		4- (6- (4- ((3-фтор- пиридин-4-ил) - метил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) пиразоло [1, 5- а] пиридин-3- карбонитрил	494, 2 (M+H)
435		4- (6- (4- ((1, 5- диметил-1Н-пиразол- 4-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1- метил-1Н-пиразол-4- ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	493, 2 (M+H)
436		6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- ((5-метил- изоксазол-3-ил) - метил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	480, 1 (M+H)

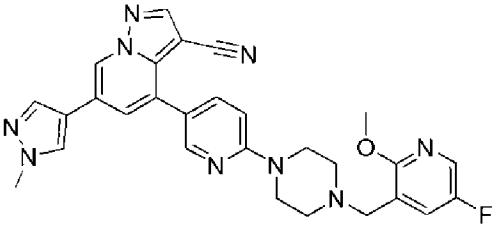
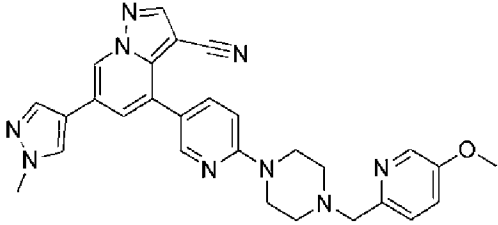
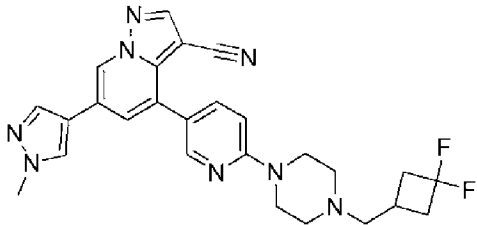
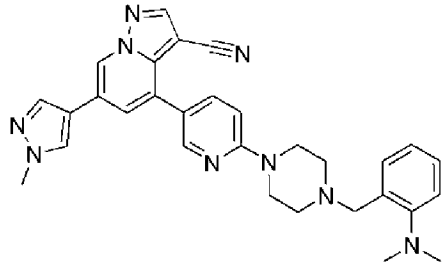
437		4-(6-(4-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил) - метил) пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	479, 2 (M+H)
438		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(4-(3-метилпиридин-2-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	490, 2 (M+H)
439		4-(6-(4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил) - метил) пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	479, 2 (M+H)
440		4-(6-(4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	493, 2 (M+H)

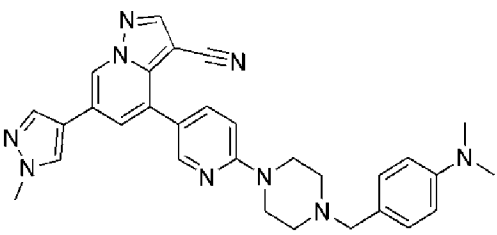
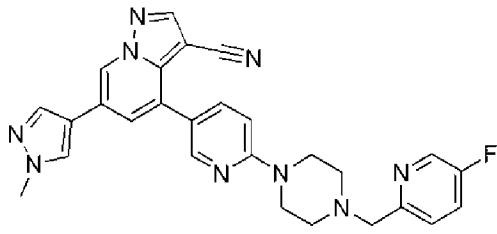
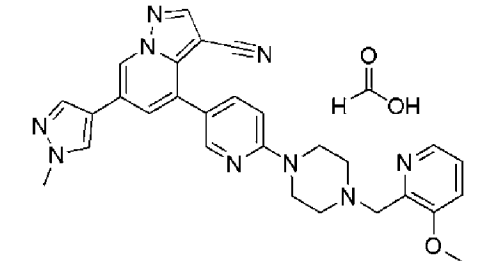
441		4-(6-(4-(2,6-дифторбензил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	511,1 (M+H)
442		4-(6-(4-(5-метоксипиридин-3-ил) метил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	506,2 (M+H)
443		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(4-(4-метилпиридин-2-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	490,2 (M+H)
444		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(4-(5-метилпиразин-2-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	491,1 (M+H)

445		4-(6-(4-((1- изопропил-1H- пиразол-4-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	507,2 (M+H)
446		4-(6-(4-((1-этил-1H- пиразол-4-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	493,2 (M+H)
447		4-(6-(4-(3,5- дифторбензил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6-(1- метил-1H-пиразол-4- ил) пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	511,1 (M+H)
448		6-(1-метил-1H- пиразол-4-ил) -4-(6- (4-((1-метил-1H- пиразол-4-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	479,2 (M+H)

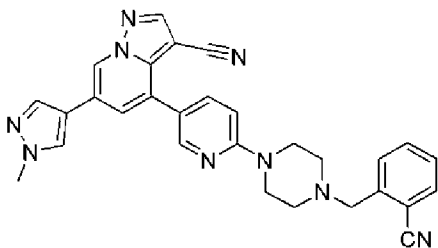
449		4- (6- (4- (1-метил-1Н-имидазол-4-ил) - метил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	479, 2 (M+H)
450		4- (6- (4- (3-метоксибензил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	505, 2 (M+H)
451		4- (6- (4- (2-метоксибензил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрил	505, 2 (M+H)
452		4- (6- (4- (2-метоксипиридин-3-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	506, 2 (M+H)

453		6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -4- (6- (4- (пиридин-2-ил- метил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	477, 1 (M+H)
454		4- (6- (4- (2-хлор- бензил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) пиразоло [1, 5- а] пиридин-3- карбонитрил	509, 1 (M+H)
455		4- (6- (4- (3-хлор- бензил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) пиразоло [1, 5- а] пиридин-3- карбонитрил	509, 1 (M+H)
456		4- (6- (4- ((1-ацетил- пиперидин-4-ил) - метил) пиперазин-1- ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) пиразоло [1, 5- а] пиридин-3- карбонитрил	524, 2 (M+H)

457		4-(6-(4-((5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил) метил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	524,0 (M+H)
458		4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил) метил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	506,2 (M+H)
459		4-(6-(4-((3,3-дифторциклобутил) - метил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	489,0 (M+H)
460		4-(6-(4-(2-(диметиламино) - бензил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	518,0 (M+H)

461		4-(6-(4-(4-(диметиламино)-бензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	518,2 (M+H)
462		4-(6-(4-(5-фтор-пиридин-2-ил)метил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	494,1 (M+H)
463		4-(6-(4-(3-метокси-пиридин-2-ил)метил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила формиат	506,1 (M+H)

[001432] Пример 464



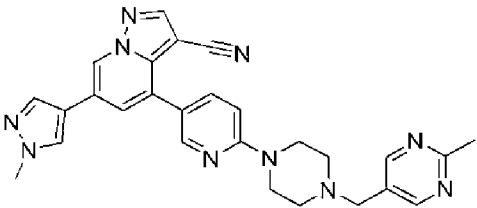
[001433] 4-(6-(4-(2-цианобензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

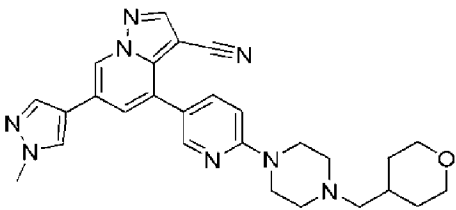
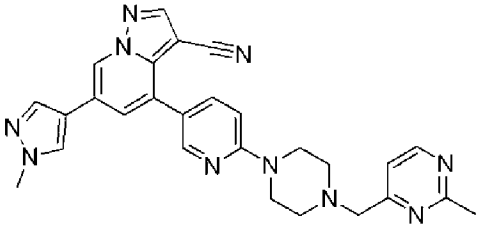
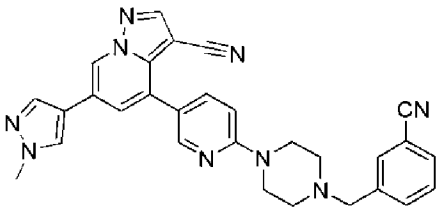
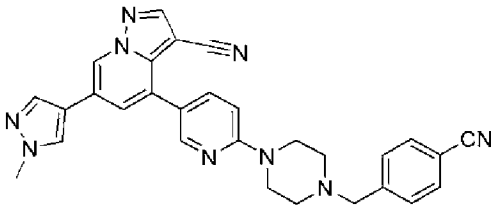
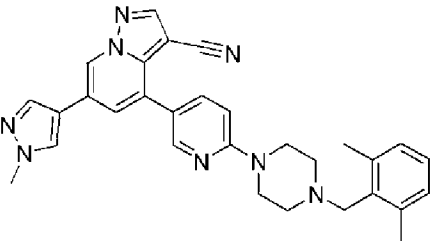
[001434] При комнатной температуре суспензию 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-

пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 50 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1,1 мл) обрабатывали 2-формилбензонитрилом (22 мг, 0,16 ммоль) и ТЕА (46 мкл, 0,33 ммоль). Смесь подкисляли до pH 6 уксусной кислотой и затем перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли NaBH_3CN (14 мг, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь недолго подогревали, фильтровали для удаления твердых частиц, и фильтрат очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-50% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (24,8 мг, 44% выход). MS (apci) $m/z=500,2$ (M+H).

[001435] Соединения в таблице PP получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 464, заменяя 2-формилбензонитрил на соответствующий альдегид. Завершение реакций контролировали методом LCMS, и, соответственно, корректировали время проведения реакций. Названные соединения выделяли в чистом виде после хроматографии с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент, за исключением указанных случаев.

Таблица PP

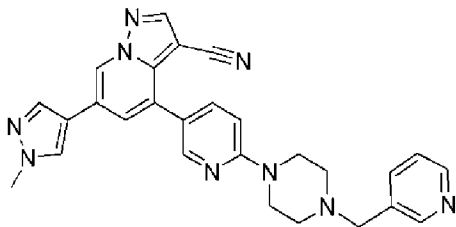
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
465*		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-метилпиримидин-5-ил)-метил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	491,2 (M+H)

466*		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	483,2 (M+H)
467		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((2-метилпиримидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	491,2 (M+H)
468		4-(6-(4-(3-циано-бензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H)
469		4-(6-(4-(4-циано-бензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H)
470		4-(6-(4-(2,6-диметил-бензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	503,2 (M+H)

*очищали путем выделения в водном растворе: распределяли между EtOAc и водой; водный экстракт нейтрализовывали (до pH 7) насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали с

помощью EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом перед хроматографической очисткой.

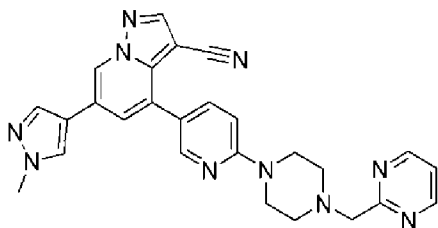
[001436] Пример 471



[001437] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-3-ил-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001438] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 10 мг, 0,022 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали никотинальдегидом (3,5 мг, 0,033 ммоль), Me₄N(AsO)₃ВН (14 мг, 0,22 ммоль) и ТЕА (9,1 мкл, 0,066 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, затем очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (6,5 мг, 63% выход). MS (apci) m/z=476,1 (M+H).

[001439] Пример 472

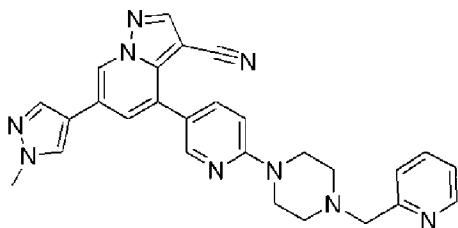


[001440] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиримидин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001441] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,128 г, 0,280 ммоль) в осушенном DMA (3 мл) обрабатывали ТЕА (117 мкл, 0,840

ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (147 мг, 0,560 ммоль) и 2-пиримидин-карбоксальдегидом (60,5 мг, 0,560 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре, и затем добавляли дополнительные количества TEA (39 мкл, 0,280 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (73,5 мг, 0,187 ммоль) и 2-пиримидин-карбоксальдегида (20,2 мг, 0,28 ммоль). После перемешивания в течение еще 24 часов при комнатной температуре, реакционную смесь гасили водой и CHCl_3 , и перемешивали в течение 20 минут. Полученную двухфазную смесь фильтровали через PS фритту, и водный слой промывали CHCl_3 . Органический фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (15–90% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (60 мг, 45% выход). MS (apci) $m/z=477,1$ (M+H).

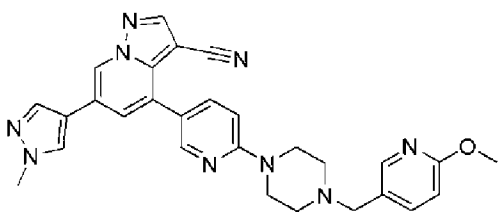
[001442] Пример 473



[001443] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-ил-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001444] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 10 мг, 0,022 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали пиколинальдегидом (3,5 мг, 0,033 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (12 мг, 0,044 ммоль) и TEA (9,1 мкл, 0,066 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (0–60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (5,5 мг, 53% выход). MS (apci) $m/z=476,2$ (M+H).

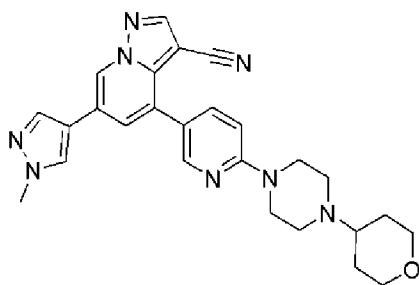
[001445] Пример 474



[001446] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001447] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,125 г, 0,273 ммоль) в осушенном DMA (2,5 мл) обрабатывали ТЕА (114 мкл, 0,820 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{VH}$ (144 мг, 0,547 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегидом (0,0750 г, 0,547 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили водой и CHCl_3 и перемешивали в течение 30 минут. Полученную двухфазную смесь фильтровали через PS фритту, и водный слой промывали CHCl_3 . Органический фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-90% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (56 мг, 41% выход). MS (apci) $m/z=506,0$ (M+H).

[001448] Пример 475

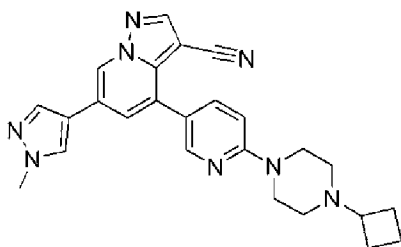


[001449] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001450] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,0208 г, 0,0455 ммоль) в осушенном DMF (0,4 мл) обрабатывали ТЕА (19,0

мкл, 0,136 ммоль), дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-оном (15,0 мкл, 0,091 ммоль) и $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (23,9 мг, 0,091 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, и затем добавляли дополнительное количество дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-она (15,0 мкл, 0,091 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C до завершения реакции, что определяли методом LCMS, и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (10-99% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (4,4 мг, 21% выход). MS (apci) $m/z=469,1$ (M+H).

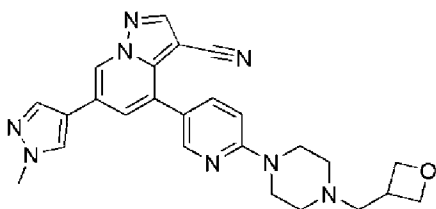
[001451] Пример 476



[001452] 4-(6-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001453] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,018 г, 0,0394 ммоль) в осушенном DMF (0,3 мл) обрабатывали TEA (16,5 мкл, 0,118 ммоль), циклобутаном (10,0 мкл, 0,0787 ммоль) и $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (20,7 мг, 0,0787 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C, и затем добавляли дополнительное количество циклобутанона (10,0 мкл, 0,0787 ммоль) и TEA (25 мкл, 0,179 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (10-99% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (8 мг, 46% выход). MS (apci) $m/z=439,2$ (M+H).

[001454] Пример 477

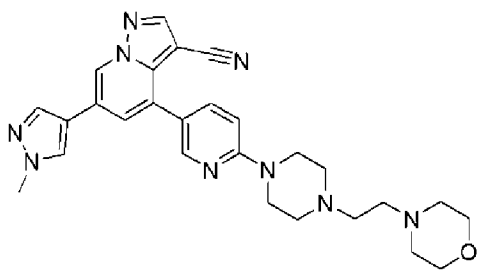
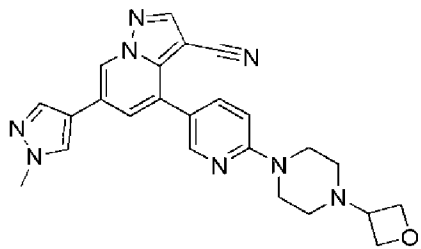


[001455] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(оксетан-3-ил-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

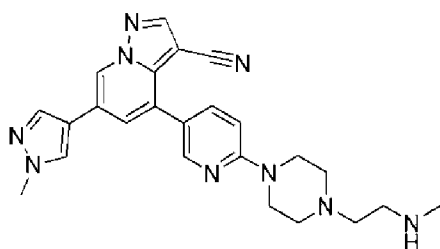
[001456] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 2а; 34,3 мг, 0,0892 ммоль) в осушенном DCM (1,8 мл) обрабатывали оксетан-3-карбальдегидом (11,5 мг, 0,134 ммоль), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (28,4 мг, 0,134 ммоль) и уксусной кислотой (25,5 мкл, 0,446 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль распределяли между 4:1 DCM/iPrOH и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (8 мг, 46% выход). MS (apci) $m/z=455,2$ (M+H).

[001457] Соединения в таблице QQ получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 477, заменяя оксетан-3-карбальдегид на соответствующий альдегид. Завершение реакций контролировали методом LCMS, и, соответственно, корректировали время проведения реакций. Названные соединения выделяли в чистом виде после хроматографии с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент.

Таблица QQ

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
478		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-морфолино-этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	498,2 (M+H)
479		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(оксетан-3-ил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	441,2 (M+H)

[001458] Пример 480

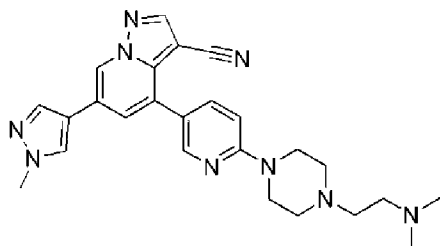


[001459] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(метил-амино)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001460] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 2а; 41,6 мг, 0,108 ммоль) в осушенном DCM (1,1 мл) обрабатывали третбутил метил(2-оксоэтил)карбаматом (28,1 мг, 0,162 ммоль) и затем NaBH(АсО)₃ (34,4 мг, 0,162 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение

16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 1:1 DCM/TFA (1,1 мл), перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль распределяли между 4:1 DCM/iPrOH и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (24,5 мг, 51% выход). MS (apci) $m/z=442,2$ (M+H).

[001461] Пример 481

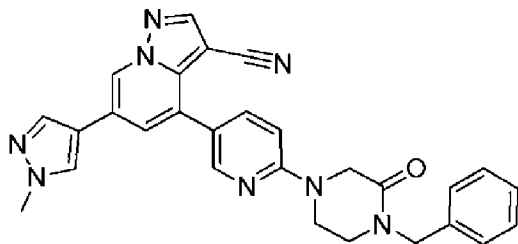


[001462] 4-(6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001463] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(метиламино)этил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 480; 18,0 мг, 0,0408 ммоль) в муравьиной кислоте (308 мкл) обрабатывали формальдегидом (91,9 мкл, 1,22 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль распределяли между 4:1 DCM/iPrOH и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с

получением названного соединения (9,8 мг, 53% выход). MS (apci) $m/z=456,2$ (M+H).

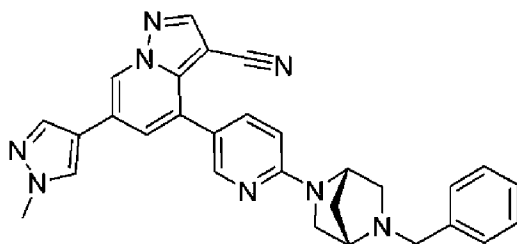
[001464] Пример 482



[001465] 4-(6-(4-бензил-3-окотиперазин-1-ил) пипидин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пипазол-4-ил) пипазоло [1,5-а] пипидин-3-карбонитрил

[001466] В сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения, при комнатной температуре раствор 4-(6-фторпипидин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пипазол-4-ил) пипазоло [1,5-а] - пипидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение Р6; 50 мг, 0,16 ммоль) в DMSO (785 мкл) обрабатывали 1-бензилпиперазин-2-оном (59,8 мг, 0,314 ммоль) и K_2CO_3 (65,1 мг, 0,471 ммоль). Полученную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 4 часов при 150°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-65% ACN/вода) с получением названного соединения (42,4 мг, 54% выход). MS (apci) $m/z=489,2$ (M+H).

[001467] Пример 483



[001468] 4-(6-((1S,4S)-5-бензил-2,5-дипазибицикло [2.2.1] - гептан-2-ил) пипидин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пипазол-4-ил) пипазоло - [1,5-а] пипидин-3-карбонитрил

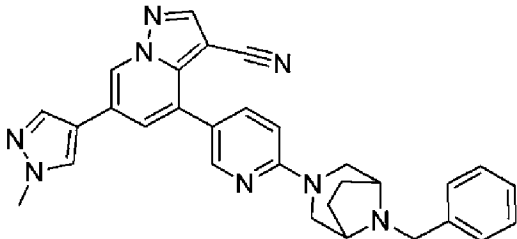
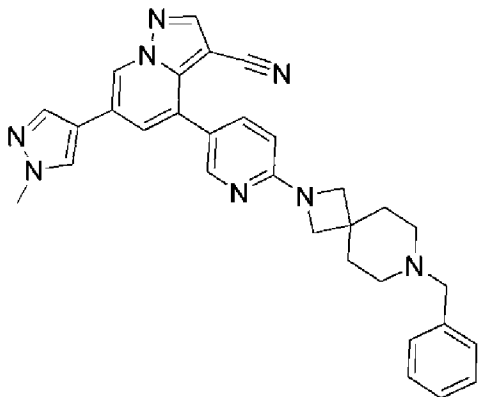
[001469] Стадия 1. Получение 4-(6-((1S,4S)-2,5-дипазибицикло [2.2.1] гептан-2-ил) пипидин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пипазол-4-ил) пипазоло [1,5-а] пипидин-3-карбонитрила. (1S,4S) - третбутил 5-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пипазол-4-ил) пипазоло [1,5-

а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (пример 170; 75 мг, 0,15 ммоль) растворяли в 1:1 DCM/TFA (2,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-30% DCM/MeOH с 2% NH₄OH в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (59,8 мг, количественный выход). MS (apci) m/z=397,2 (M+H).

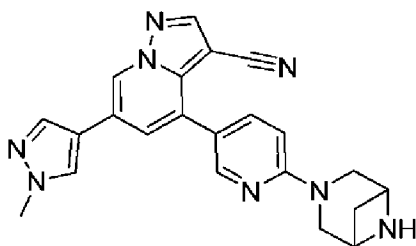
[001470] Стадия 2. Получение 4-(6-((1S,4S)-5-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. При комнатной температуре раствор 4-(6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2,2,1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (59,8 мг, 0,151 ммоль) в DCM (1,5 мл) обрабатывали последовательно TEA (102 мкл, 0,754 ммоль) и бензилбромидом (53,7 мкл, 0,453 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (35,3 мг, 48% выход). MS (apci) m/z=487,2 (M+H).

[001471] Соединения в таблице RR получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 483, заменяя (1S,4S)-третбутил 5-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (пример 170) на соответствующий амин, используемый в качестве исходных материалов. Ход реакций постоянно контролировали методом LCMS, и соответствующим образом корректировали время проведения реакций с получением очищенных названных соединений.

Таблица RR

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
484		4-(6-(8-бензил-3,8-диазабицикло-[3,2,1]октан-3-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	501,2 (M+H)
485		4-(6-(7-бензил-2,7-диазаспиро-[3,5]нонан-2-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	515,2 (M+H)

[001472] Пример 486



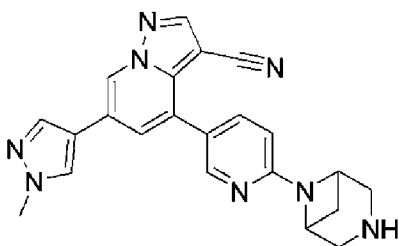
[001473] 4-(6-(3,6-Диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001474] Стадия 1. Получение третбутил 3-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) - 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. При комнатной температуре смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-

4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 48,1 мг, 0,151 ммоль) в *s*-BuOH (1,5 мл) обрабатывали третбутиловым эфиром 3,6-диаза-бицикло[3.1.1]-гептан-6-карбоновой кислоты (31,5 мг, 0,159 ммоль) и DIEA (132 мкл, 0,756 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 130°C, и затем добавляли DMSO (1 мл) для улучшения растворимости. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 часов при 130°C, после чего добавляли дополнительное количество третбутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (32 мг, 0,16 ммоль) и DIEA (132 мкл, 0,756 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 60 часов при 130°C, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой и соевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения, которое непосредственно использовали на стадии 2 без дополнительной очистки. MS (apci) *m/z*=497,2 (M+H).

[001475] Стадия 2. Получение 4-(6-(3,6-диаза-бицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Остаток третбутил 3-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата растворяли в 1:1 DCM/TFA (2,0 мл), перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-30% DCM/MeOH с 2% NH₄OH в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (59,9 мг, количественный выход). MS (apci) *m/z*=397,2 (M+H).

[001476] Пример 487



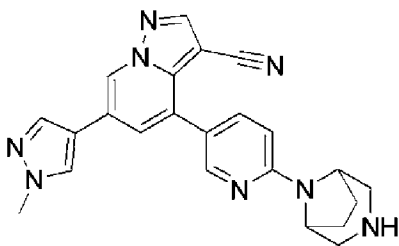
[001477] 4-(6-(3,6-Диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-

3-ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001478] Стадия 1. Получение третбутил 6-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -3,6-диазабицикло [3.1.1] гептан-3-карбоксилата. При комнатной температуре смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; (38,7 мг, 0,122 ммоль) в DMSO (1,2 мл) обрабатывали третбутиловым эфиром 3,6-диазабицикло [3.1.1] гептан-3-карбоновой кислоты (25,3 мг, 0,128 ммоль) и DIEA (106 мкл, 0,608 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 130°C, и затем добавляли дополнительное количество третбутилового эфира 3,6-диазабицикло [3.1.1] гептан-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,13 ммоль) и DIEA (106 мкл, 0,608 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 60 часов при 130°C, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой и соевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения, которое непосредственно использовали на стадии 2 без дополнительной очистки. MS (apci) m/z=497,2 (M+H).

[001479] Стадия 2. Получение 4-(6-(3,6-диазабицикло [3,1,1] гептан-6-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила. Третбутил 6-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -3,6-диазабицикло [3.1.1] гептан-3-карбоксилат растворяли в 1:1 DCM/TFA (2,0 мл), перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-30% DCM/MeOH с 2% NH₄OH в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (48,2 мг, количественный выход). MS (apci) m/z=397,2 (M+H).

[001480] Пример 488



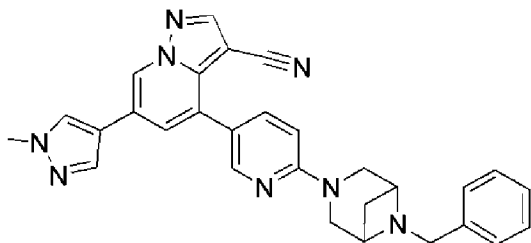
[001481] 4-(6-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001482] Стадия 1. Получение третбутил 8-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата. При комнатной температуре смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 48,1 мг, 0,151 ммоль) в DMSO (1,2 мл) обрабатывали третбутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилатом (49,9 мг, 0,235 ммоль) и DIEA (102 мкл, 0,587 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 часов при 130°C, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой и соевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% DCM/ацетон в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения, которое непосредственно использовали на стадии 2. MS (apci) m/z=511,2 (M+H).

[001483] Стадия 2. Получение 4-(6-(3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила. Третбутил 8-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат растворяли в 1:1 DCM/TFA (2,0 мл), перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль

суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (20,4 мг, 42% выход). MS (apci) $m/z=411,1$ ($M+H$).

[001484] Пример 489



[001485] 4-(6-(6-бензил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001486] При комнатной температуре раствор 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 486; 59,9 мг, 0,151 ммоль) в DCM (1,5 мл) обрабатывали последовательно TEA (102 мкл, 0,755 ммоль) и бензилбромидом (53,8 мкл, 0,453 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-30% DCM/MeOH с 2% NH_4OH в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (9,3 мг, 13% выход). MS (apci) $m/z=487,2$ ($M+H$).

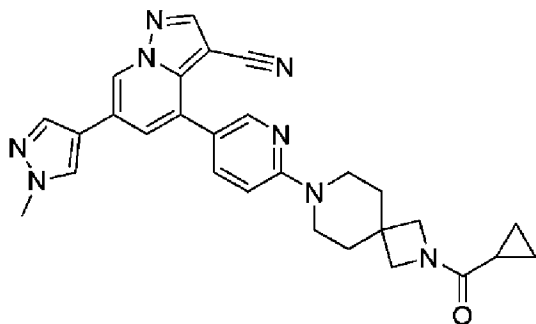
[001487] Соединения в таблице SS получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 489, заменяя 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил на

соответствующий амин, используемый в качестве исходных материалов. Названные соединения выделяли в чистом виде после выделения в форме свободного основания (то есть окончательную хроматографическую очистку на силикагеле не проводили).

Таблица SS

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
490		4-(6-(3-бензил-3,6-диазабицикло-[3,1,1]гептан-6-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	487,2 (M+H)
491		4-(6-(3-бензил-3,8-диазабицикло-[3,2,1]октан-8-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	501,2 (M+H)

[001488] Пример 492



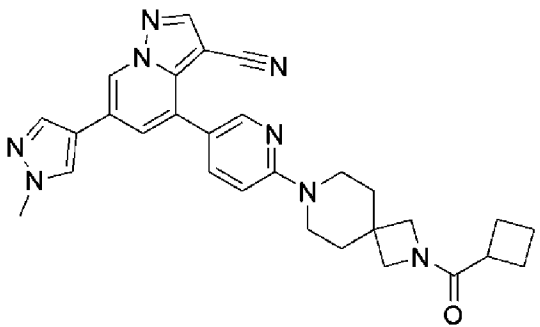
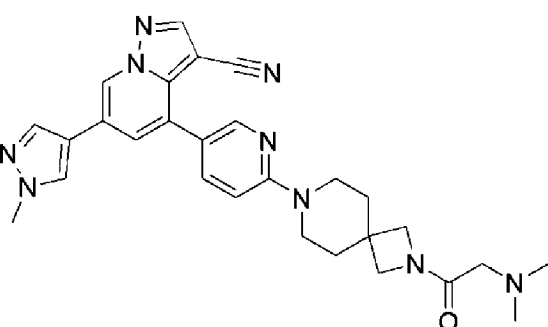
[001489] 4-(6-(2-(циклопропанкарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]-нонан-7-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-

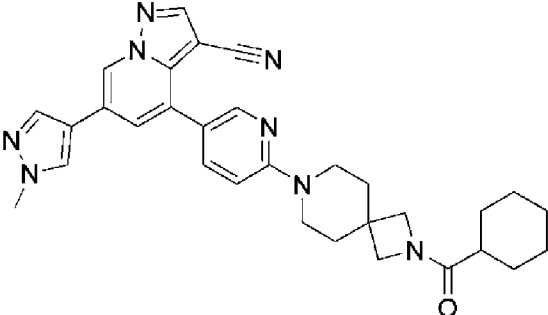
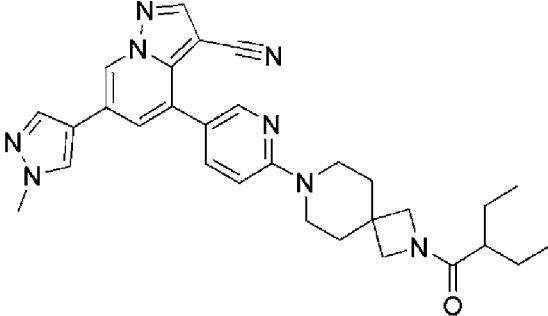
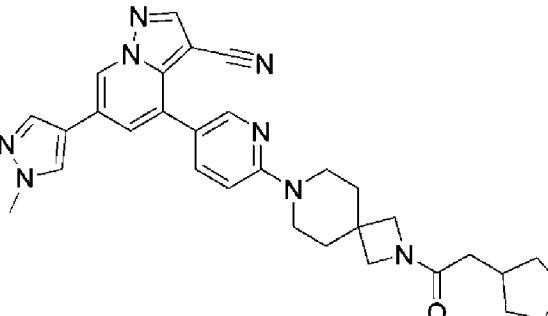
[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

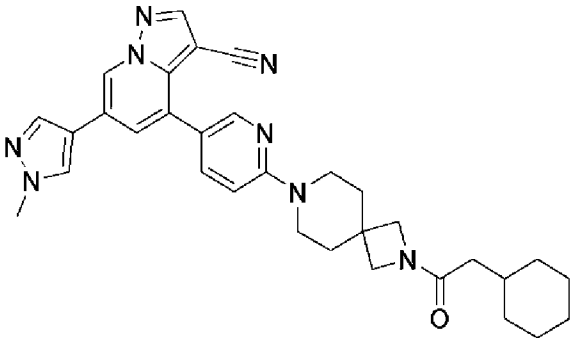
[001490] При комнатной температуре раствор 4-(6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 215; 5,4 мг, 0,011 ммоль) в DMA (0,2 мл) обрабатывали последовательно DIEA (11,4 мкл, 0,065 ммоль), затем циклопропанкарбонилхлоридом (3,0 мкл, 0,033 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем разбавляли водой (2 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали под вакуумом. Выделенные твердые вещества споласкивали водой и Et₂O, и сушили под вакуумом с получением названного соединения (3,9 мг, 73% выход). MS (apci) m/z=493,1 (M+H).

[001491] Соединения в таблице ТТ получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 492, заменяя циклопропанкарбонилхлорид на соответствующий хлорангидрид, используемый в качестве исходного материала, используя или DMF, или DMA в качестве реакционного растворителя и или DIEA, или TEA в качестве основания. Ход реакций постоянно контролировали методом LCMS, и соответствующим образом корректировали время проведения реакций. Названные соединения выделяли в чистом виде фильтрацией после гашения водой, если не указано иначе.

Таблица ТТ

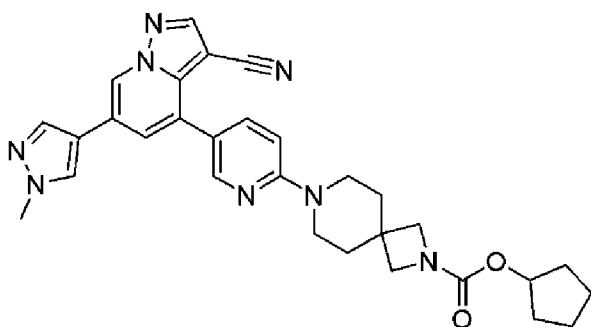
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
493		4- (6- (2- (циклобутан-карбонил) -2,7-дiazаспиро [3.5] -нонан-7-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -пиразоло [1,5-a] -пиридин-3-карбонитрил	507,1 (M+H)
494 *		4- (6- (2- (2- (диметил-амино) ацетил) -2,7-дiazаспиро [3.5] -нонан-7-ил) пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -пиразоло [1,5-a] -пиридин-3-карбонитрил	510,2 (M+H)

495		4-(6-(2-(циклогексан-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]-нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	535, 2 (M+H)
496		4-(6-(2-(2-этил-бутаноил)-2,7-дiazаспиро[3.5]-нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	523, 2 (M+H)
497		4-(6-(2-(2-циклопентилацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]-нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	535, 2 (M+H)

498		4-(6-(2-(2- циклогексилацетил) -2,7- диазаспиро[3.5]- нонан-7- ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	549,2 (M+H)
-----	---	--	----------------

* После гашения водой, реакционную смесь непосредственно подвергали очистке хроматографией с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент, с получением очищенного названного соединения.

[001492] Пример 499

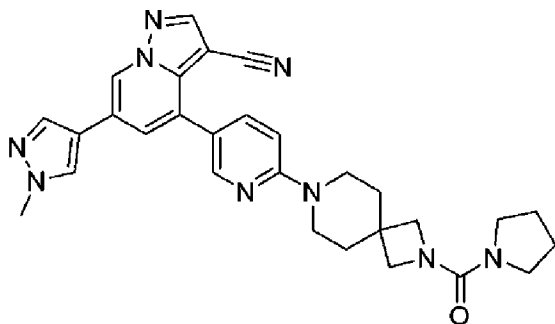


[001493] Циклопентил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-2,7-диазаспиро-[3,5]нонан-2-карбоксилат

[001494] При комнатной температуре раствор 4-(6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 215; 8 мг, 0,016 ммоль) в DMA (0,3 мл) обрабатывали последовательно DIEA (28 мкл, 0,16 ммоль), затем циклопентил-хлорформиаом (12 мг, 0,080 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 3 дня при комнатной температуре, и затем разбавляли водой (2 мл). Полученную белую суспензию фильтровали. Твердое вещество собирали, споласкивали водой и Et₂O, и сушили под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищали хроматографией на

силикагеле (0-100% ацетон/гексаны в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (2,1 мг, 24% выход). MS (apci) $m/z=537,2$ (M+H).

[001495] Пример 500



[001496] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(2-(пирролидин-1-карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001497] При комнатной температуре раствор 4-(6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 215; 5,6 мг, 0,011 ммоль) в DMA (0,2 мл) обрабатывали последовательно DIEA (12 мкл, 0,068 ммоль) и пирролидин-1-карбонилхлоридом (3,0 мг, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре, затем разбавляли водой (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, и затем суспензию фильтровали. Твердые вещества собирали и споласкивали водой и Et₂O. Фильтрат снова фильтровали, твердые вещества споласкивали водой и Et₂O. Собранные твердые вещества объединяли и сушили под вакуумом с получением названного соединения (2,1 мг, 36% выход). MS (apci) $m/z=522,2$ (M+H).

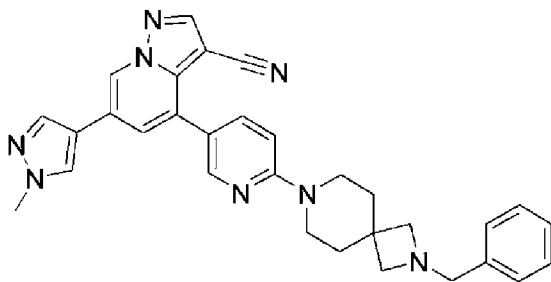
[001498] Соединения в таблице UU получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 500, заменяя пирролидин-1-карбонилхлорид на соответствующий галоидангидрид, используемый в качестве исходного материала. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, соответственно, корректировали время и температуру проведения реакций. Названные соединения выделяли в чистом виде после фильтрации, за исключением указанных случаев.

Таблица UU

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
501*		7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N,N-диметил-2,7-диазаспиро [3.5] - нонан-2-карбоксамид	496,1 (M+H)
502		7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -N,N-диэтил-2,7-диазаспиро [3.5] - нонан-2-карбоксамид	524,2 (M+H)

* очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-90% ACN/вода в качестве градиентного элюента)

[001499] Пример 503

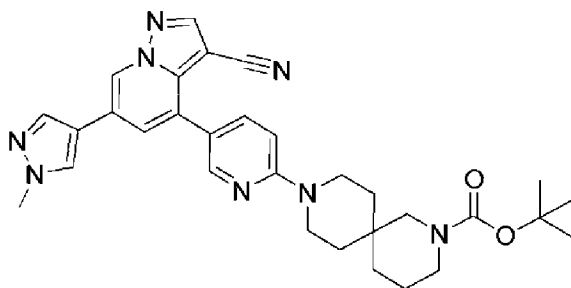


[001500] 4-(6-(2-бензил-2,7-диазаспиро [3.5] нонан-7-ил) - пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001501] Стадия 1. Получение 4-(6-(2,7-диазаспиро[3.5]-нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата. При комнатной температуре раствор третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (пример 214; 56 мг, 0,11 ммоль) в DCM (4,0 мл) обрабатывали TFA (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения в форме предполагаемой TFA соли (45 мг, количественный выход). Этот материал использовали на стадии 2 без дополнительной очистки. MS (apci) m/z=425,2 (M+H)

[001502] Стадия 2. Получение 4-(6-(2-бензил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. При комнатной температуре раствор 4-(6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (45 мг, 0,1 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали последовательно бензилбромидом (40,3 мкл, 0,317 ммоль) и TEA (102 мкл, 0,754 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и затем добавляли дополнительное количество бензилбромида (37,7 мкл, 0,339 ммоль) и TEA (30,6 мкл, 0,226 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя ступенчатым градиентом DCM/MeOH (50:1), затем DCM/MeOH (25:1)) с получением очищенного названного соединения (10 мг, 18% выход). MS (apci) m/z=515,2 (M+H).

[001503] Пример 504

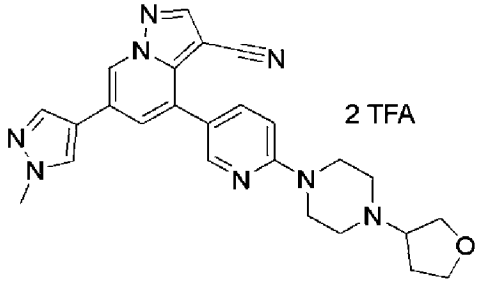
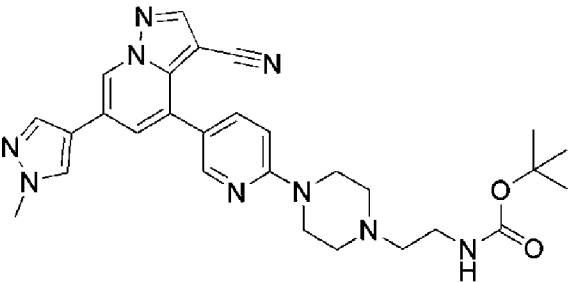
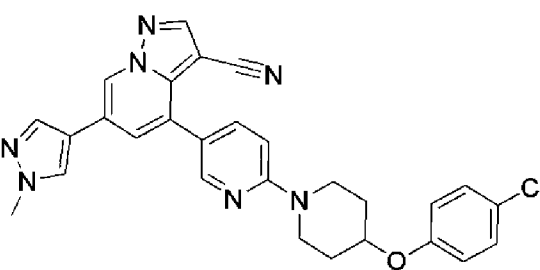


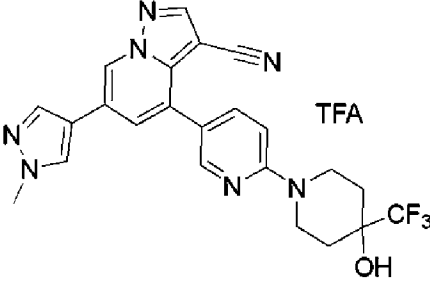
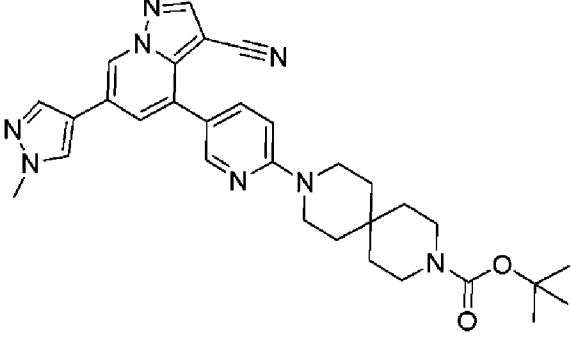
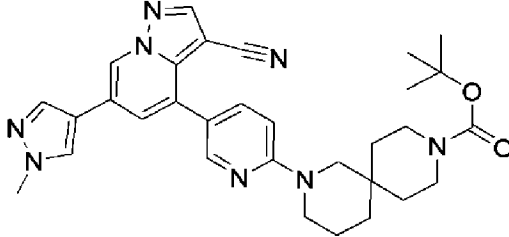
[001504] третбутил 9-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -2,9-дiazаспи-ро-[5,5]ундекан-2-карбоксилат

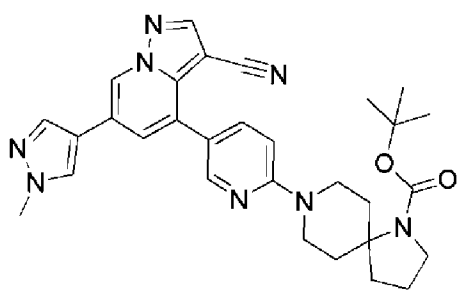
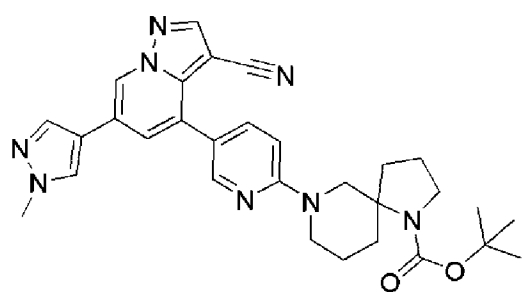
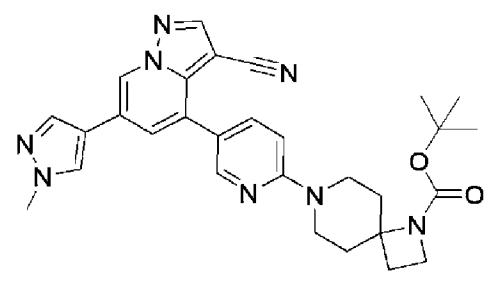
[001505] В сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения, при комнатной температуре раствор третбутил 2,9-дiazаспи-ро[5.5] ундекан-2-карбоксилата (95,89 мг, 0,3770 ммоль) и DIEA (43,89 мкл, 0,2513 ммоль) в DMSO (1,00 мл) обрабатывали 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилом (промежуточным соединением Р6; 40,00 мг, 0,1257 ммоль) и подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 2 часов при 125°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь непосредственно очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (используя 10-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (10 мг, 14% выход). MS (apci) m/z=553,3 (M+H).

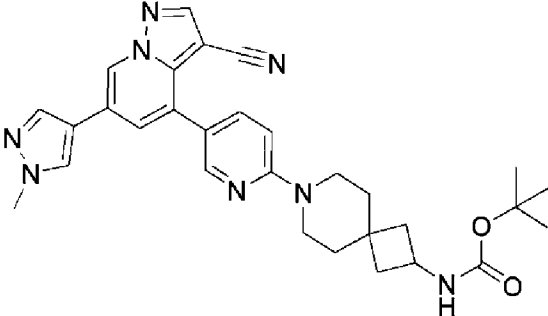
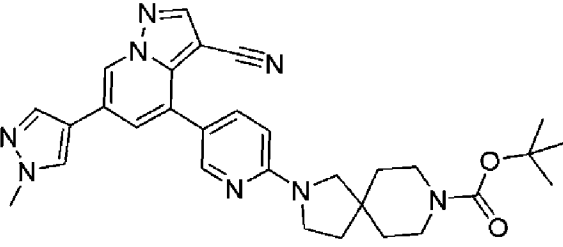
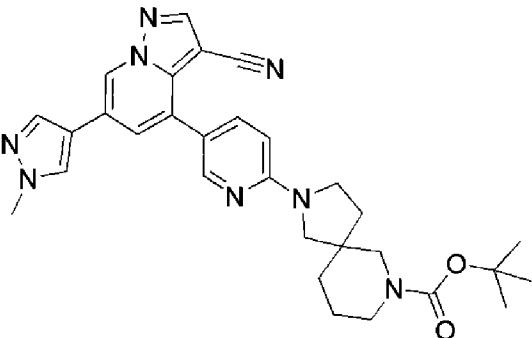
[001506] Соединения в таблице VV получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 504, заменяя третбутил 2,9-дiazаспи-ро[5.5]ундекан-2-карбоксилат на соответствующий амин, используемый в качестве исходного материала. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, при необходимости, корректировали время проведения реакций. Продукты очищали методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, используя соответствующий градиентный элюент, с получением очищенных названных соединений.

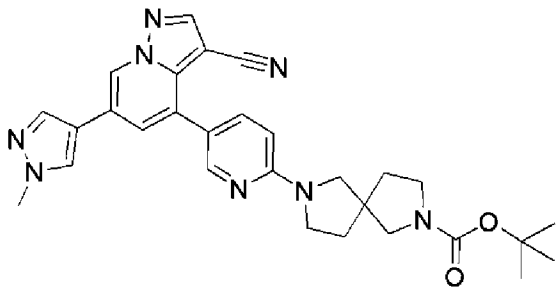
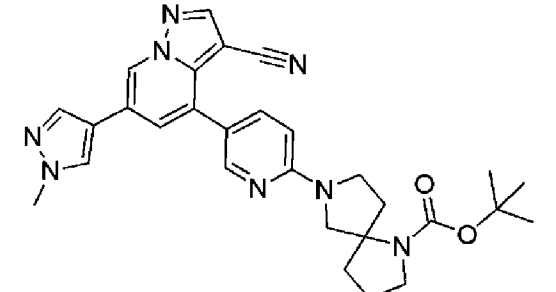
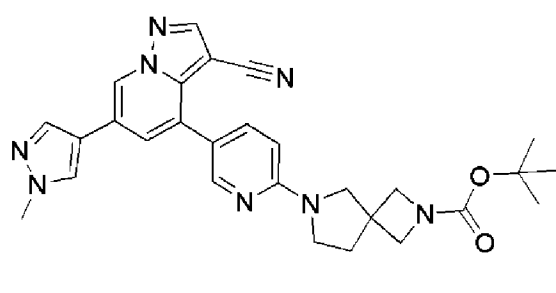
Таблица VV

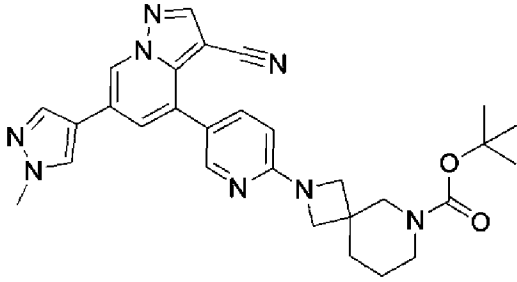
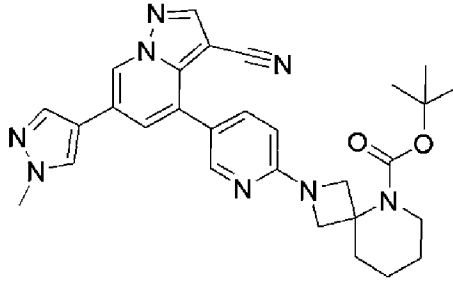
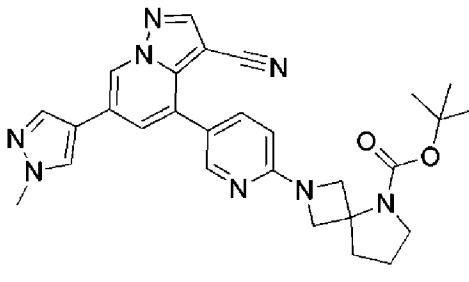
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
505		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетат)	455,2 (M+H)
506		третбутил (2-(4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-этил) карбамат	528,2 (M+H)
509		4-(6-(4-(4-хлорфенокси)-пиперидин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	509,9 (M+H)

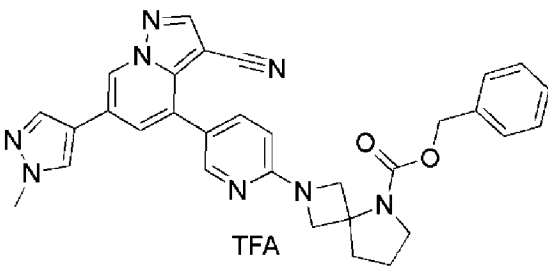
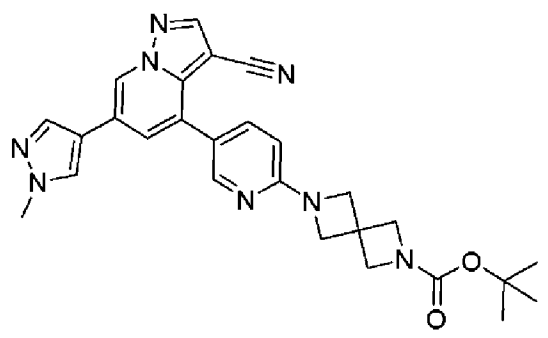
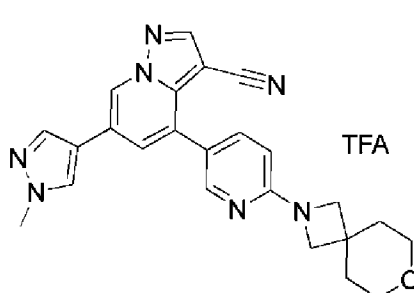
510		4-(6-(4- гидрокси-4- (трифторметил) - пиперидин-1- ил) пиридин-3- ил) -6-(1-метил- 1H-пиразол-4- ил) пиразоло- [1,5-a] пиридин- 3-карбонитрила 2,2,2- трифторацетат	468,3 (M+H)
511		третбутил 9-(5- (3-циано-6-(1- метил-1H- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-a] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 3,9-дiazаспиро- [5,5]ундекан-3- карбоксилат	553,3 (M+H)
512		третбутил 2-(5- (3-циано-6-(1- метил-1H- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-a] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2,9-дiazаспиро- [5,5]ундекан-9- карбоксилат	553,3 (M+H)

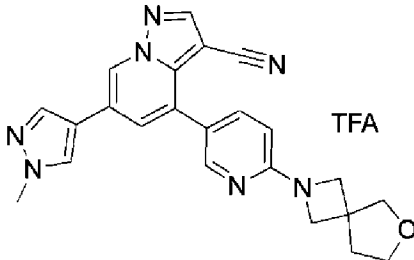
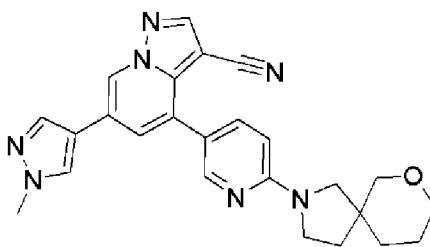
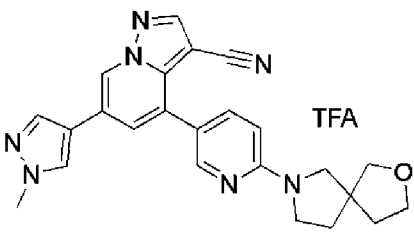
513		третбутил 8-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-1-карбоксилат	539,2 (M+H)
514		третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4,5]декан-1-карбоксилат	539,2 (M+H)
515		третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилат	525,2 (M+H)

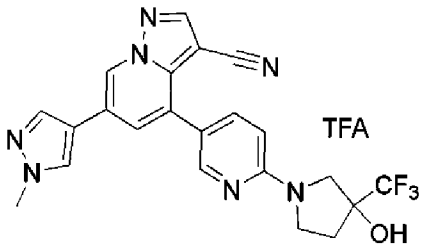
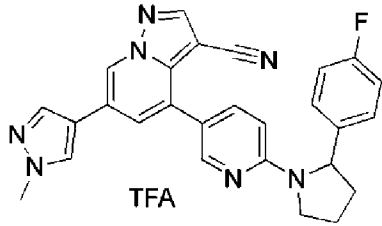
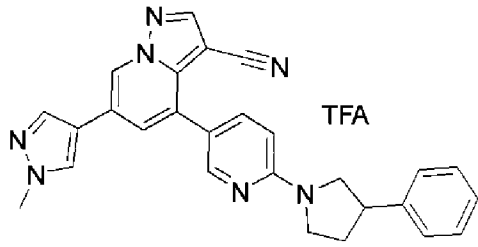
516		третбутил (7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 7-азаспиро[3.5]-нонан-2-ил) - карбамат	539,2 (M+H)
517		третбутил 2-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат	539,2 (M+H)
518		третбутил 2-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2,7-дiazаспиро[4,5]декан-7-карбоксилат	539,3 (M+H)

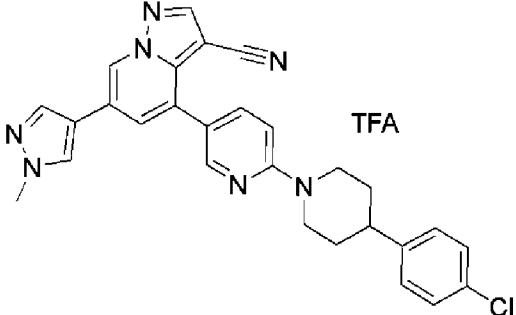
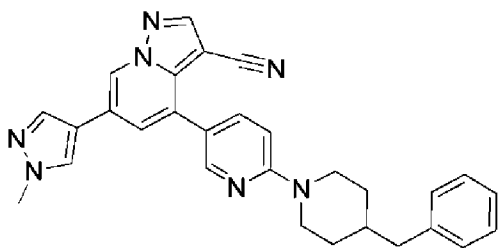
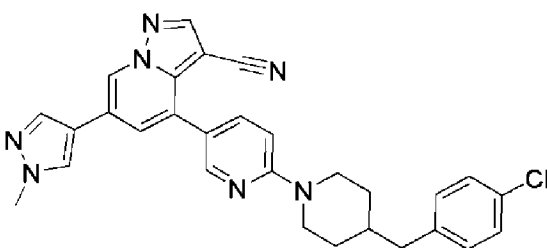
519		третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2, 7-дiazаспиро- [4, 4] нонан-2- карбоксилат	525, 2 (M+H)
520		третбутил 7-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 1, 7-дiazаспиро- [4, 4] нонан-1- карбоксилат	525, 2 (M+H)
521		третбутил 6-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2, 6-дiazаспиро- [3, 4] октан-2- карбоксилат	511, 1 (M+H)

522		третбутил 2-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2, 6-дiazаспиро- [3, 5] нонан-6- карбоксилат	525, 2 (M+H)
523		третбутил 2-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2, 5-дiazаспиро- [3, 5] нонан-5- карбоксилат	525, 2 (M+H)
524		третбутил 2-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2, 5-дiazаспиро- [3, 4] октан-5- карбоксилат	511, 1 (M+H)

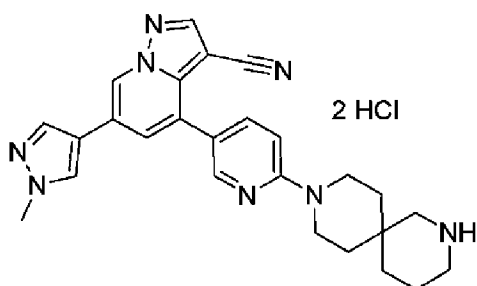
525		бензил 2-(5-(3- циано-6-(1- метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2,5-дiazаспиро- [3,4]октан-5- карбоксилата 2,2,2- трифторацетат	545,3 (M+H)
526		третбутил 6-(5- (3-циано-6-(1- метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) - 2,6-дiazаспиро- [3,3]гептан-2- карбоксилат	497,1 (M+H)
527		4-(6-(7-окса-2- азаспиро[3.5]нон ан-2-ил) пиридин- 3-ил) -6-(1- метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила 2,2,2- трифторацетат	426,1 (M+H)

528		4-(6-(6-окса-2-азаспиро[3.4]-октан-2-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат	412,1 (M+H)
529		4-(6-(7-окса-2-азаспиро[4.5]-декан-2-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	440,2 (M+H)
530		4-(6-(2-окса-7-азаспиро[4.4]-нонан-7-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат	426,2 (M+H)

531		4-(6-(3- гидрокси-3- (трифторметил)- пирролидин-1- ил) пиридин-3- ил)-6-(1-метил- 1H-пиразол-4- ил) пиразоло- [1,5-а] пиридин- 3-карбонитрила 2,2,2- трифторацетат	454,2 (M+H)
532		4-(6-(2-(4- фторфенил) пиррол идин-1-ил)- пиридин-3-ил)-6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3- карбонитрила 2,2,2- трифторацетат	464,2 (M+H)
533		6-(1-метил-1H- пиразол-4-ил)-4- (6-(3-фенил- пирролидин-1- ил) пиридин-3- ил) пиразоло- [1,5-а] пиридин- 3-карбонитрила 2,2,2- трифторацетат	446,2 (M+H)

534	 TFA	4-(6-(4-(4-хлорфенил) - пиперидин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат	494,3 (M+H)
535	 TFA	4-(6-(4-бензилпиперидин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	474,1 (M+H)
536	 TFA	4-(6-(4-(4-хлорбензил) пиперидин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	508,0 (M+H)

[001507] Пример 537



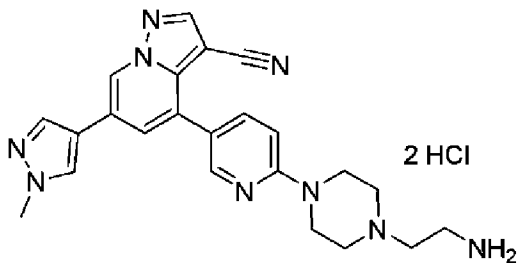
[001508] 4-(6-(2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил) пиридин-3-

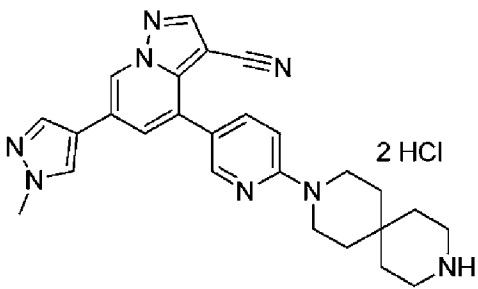
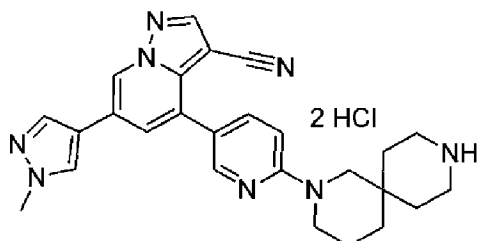
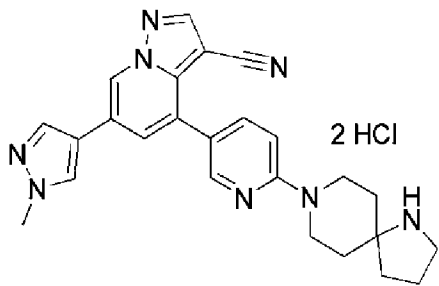
ил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

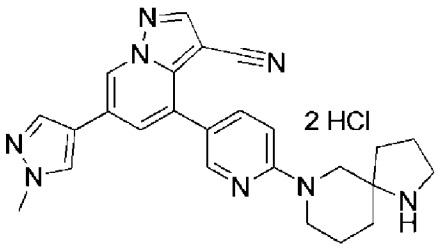
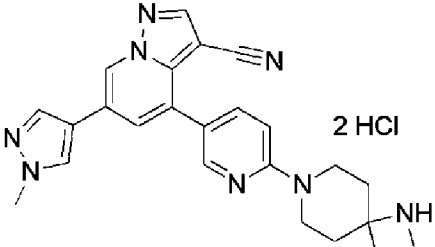
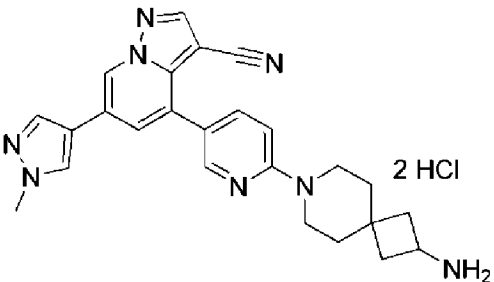
[001509] При комнатной температуре смесь третбутил 9-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -2,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-2-карбоксилата (пример 504, 3 мг, 0,005 ммоль) в DCM (133 мкл) обрабатывали HCl в iPrOH [5 N, IPA] (109 мкл, 0,543 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (2,85 мг, 98% выход). MS (apci) m/z=453,2 (M+H).

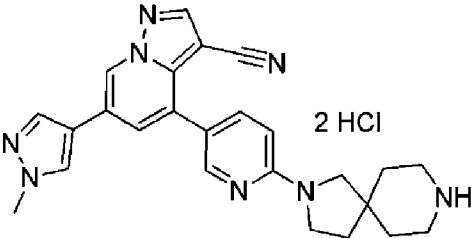
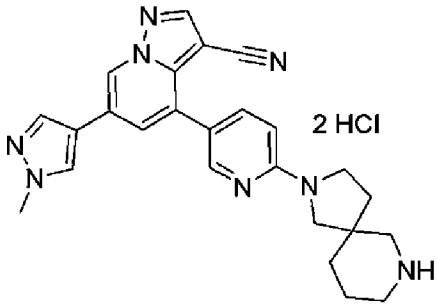
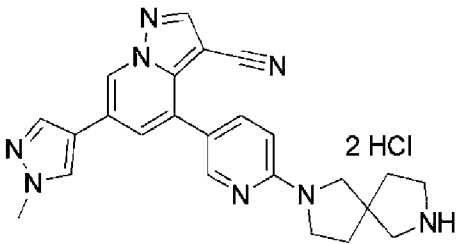
[001510] Соединения в таблице WW получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 537, заменяя 9-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) -2,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-2-карбоксилат на соответствующий третбутилкарбоксилат из таблицы VV. Ход реакций контролировали методом LCMS, и при необходимости корректировали время добавления реагентов и время проведения реакций. Продукты выделяли фильтрацией под вакуумом, получая очищенные названные соединения.

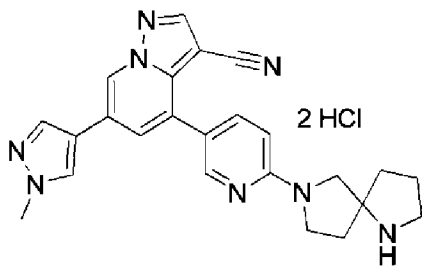
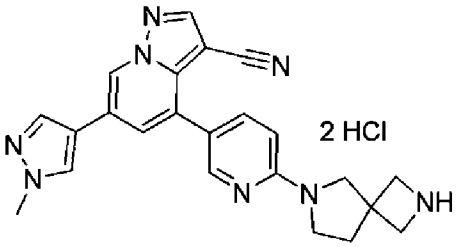
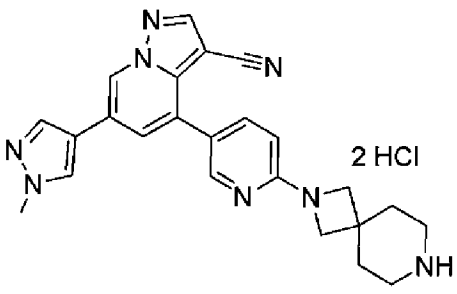
Таблица WW

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
538		4-(6-(4-(2-амино-этил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид	428,1 (M+H)

539		4-(6-(3,9- дiazаспиро[5.5]- ундекан-3-ил)- пиридин-3-ил)-6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	453,2 (M+H)
540		4-(6-(2,9- дiazаспиро[5.5]- ундекан-2-ил)- пиридин-3-ил)-6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	453,2 (M+H)
541		4-(6-(1,8- дiazаспиро[4.5]- декан-8-ил)- пиридин-3-ил)-6- (1-метил-1H- пиразол-4-ил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	439,1 (M+H)

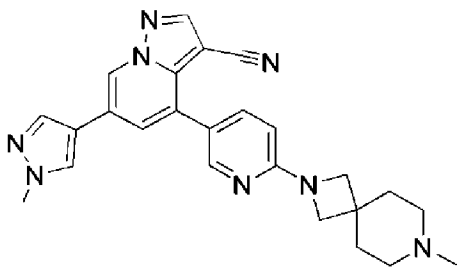
542		4-(6-(1,7- дiazаспиро[4.5]- декан-7-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	439,2 (M+H)
543		4-(6-(1,7- дiazаспиро[3.5]- нонан-7-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	425,1 (M+H)
544		4-(6-(2-амино-7- азаспиро[3.5]- нонан-7-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	439,2 (M+H)

545		4-(6-(2,8- дiazаспиро[4.5]- декан-2-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	439, 1 (M+H)
546		4-(6-(2,7- дiazаспиро[4.5]- декан-2-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	439, 2 (M+H)
547		4-(6-(2,7- дiazаспиро[4.4]- нонан-2-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	425, 2 (M+H)

548		4-(6-(1,7- дiazаспиро[4.4]- нонан-7-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	425,1 (M+H)
549		4-(6-(2,6- diazаспиро[3.4]- октан-6-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	411,1 (M+H)
550		4-(6-(2,7- diazаспиро[3.5]- нонан-2-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	425,1 (M+H)

551		4-(6-(2,6- дiazаспиро[3.5]- нонан-2-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	425,1 (M+H)
552		4-(6-(2,5- дiazаспиро[3.5]- нонан-2-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	425,1 (M+H)
553		4-(6-(2,5- дiazаспиро[3.4]- октан-2-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрила дигидрохлорид	411,1 (M+H)

[001511] Пример 554

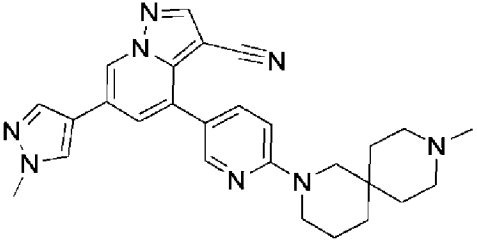
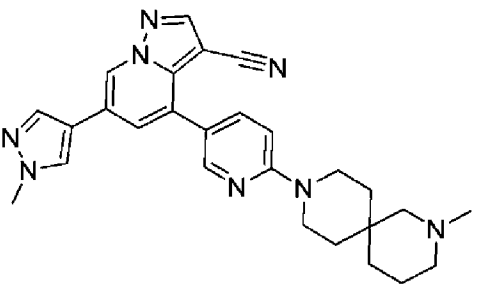
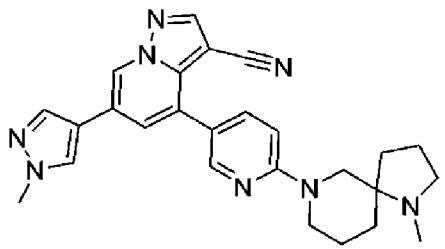


[001512] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(7-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001513] При комнатной температуре раствор 4-(6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (5 мг, 0,012 ммоль) в осушенном DMF (200 мкл) и TEA (16 мкл, 0,12 ммоль) обрабатывали 0,1 М йодметаном в МТВЕ (240 мкл, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (10-99% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (1,7 мг, 33% выход). MS (apci) m/z=439,1 (M+H).

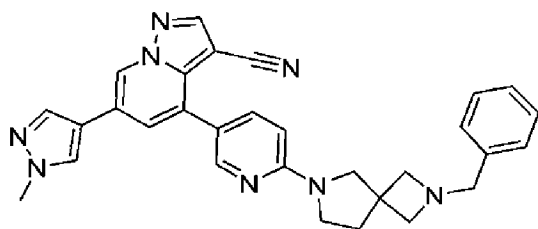
[001514] Соединения в таблице XX получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 554 (за исключением указанных случаев), заменяя 4-(6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид на соответствующий амина дигидрохлорид, используемого в качестве исходного материала, из таблицы WW. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, соответственно, корректировали время и температуру проведения реакций. Названные соединения выделяли в чистом виде после хроматографии с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент.

Таблица XX

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
555		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(9-метил-2,9-диазаспиро[5.5]-ундекан-2-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-карбонитрил	467,2 (M+H)
556		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]-ундекан-9-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-карбонитрил	467,2 (M+H)
557*		4-(6-(1-метил-1,7-диазаспиро[4.5]-декан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-карбонитрил	453,2 (M+H)

*через 24 часа добавляли дополнительное количество йодметана (1 экв), TEA (1 экв) и DMF, и еще через 48 часов смесь очищали, как указано во всех случаях.

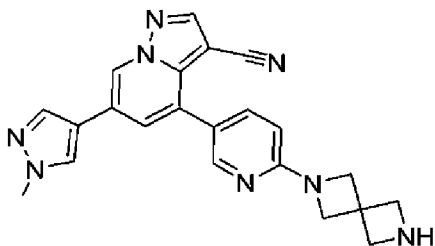
[001515] Пример 558



[001516] 4-(6-(2-бензил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001517] При комнатной температуре раствор 4-(6-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 549; 25 мг, 0,052 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали последовательно бензилбромидом (20 мкл, 0,32 ммоль) и TEA (721 мкл, 0,517 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя поэтапно градиентом DCM/MeOH (50:1), затем DCM/MeOH (25:1)) с получением очищенного названного соединения (8 мг, 31% выход). MS (apci) m/z=501,2 (M+H).

[001518] Пример 559

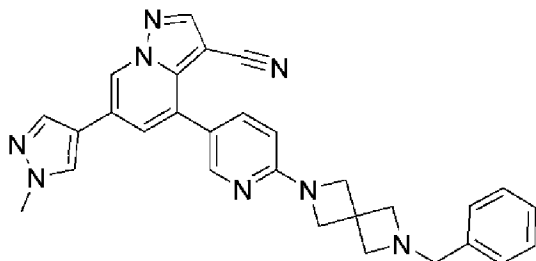


[001519] 4-(6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001520] (1S,4S)-третбутил 5-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (пример 526; 7,5 мг, 0,015 ммоль) растворяли в 1:1 DCM/TFA (0,3 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали

насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (6 мг, количественный выход). MS (apci) $m/z=397,1$ ($M+H$).

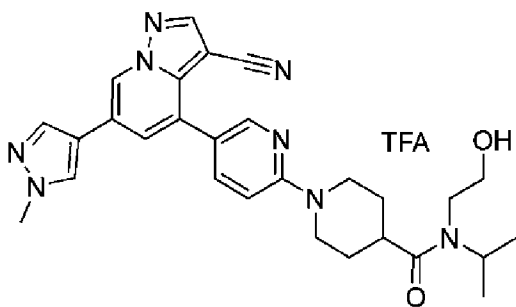
[001521] Пример 560



[001522] 4-(6-(6-бензил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001523] При комнатной температуре раствор 4-(6-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 559; 6,0 мг, 0,0151 ммоль) в DCM (0,3 мл) обрабатывали последовательно ТЕА (10,3 мкл, 0,755 ммоль) и бензилбромидом (5,39 мкл, 0,0454 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (4,4 мг, 54% выход). MS (apci) $m/z=487,2$ ($M+H$).

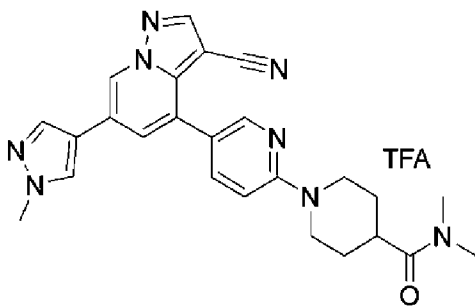
[001524] Пример 561



[001525] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-изопропилпиперидин-4-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат

[001526] 2-(Изопропиламино)этанол (0,014 мл, 0,12 ммоль), DIEA (0,051 мл, 0,29 ммоль) и HATU (45 мг, 0,12 ммоль) добавляли последовательно при комнатной температуре к раствору 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (пример 231, стадия 1; 25 мг, 0,058 ммоль) в DMA (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли (4,7 мг, 15% выход). MS (apci) m/z=513,3 (M+H).

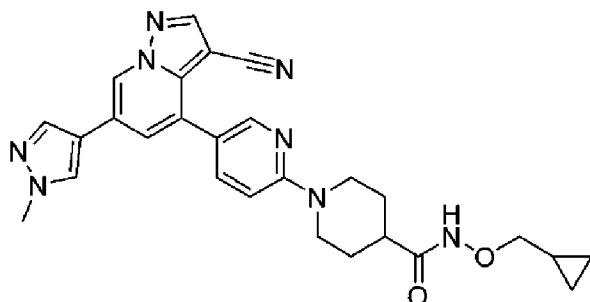
[001527] Пример 562



[001528] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат

[001529] Названное соединение выделяли в качестве побочного продукта из реакционной смеси примера 561 (8,8 мг, 33% выход). MS (apci) m/z=455,2 (M+H).

[001530] Пример 563

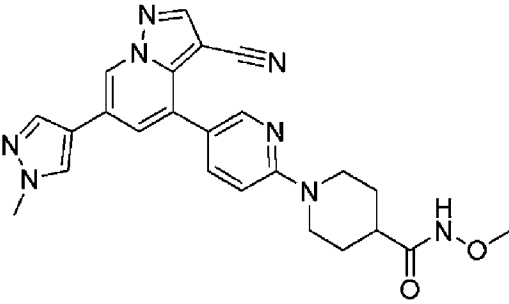
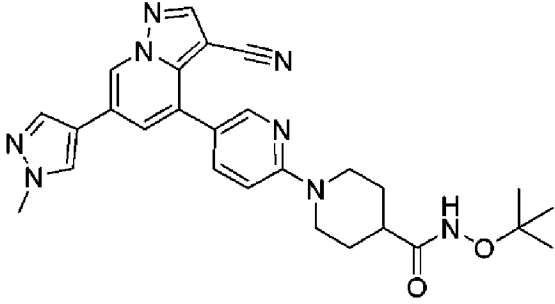
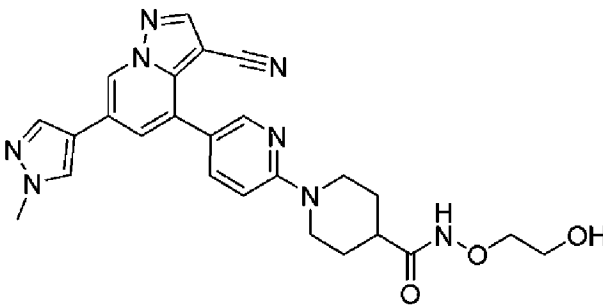


[001531] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -N-(циклопропилметокси) - пиперидин-4-карбоксамид

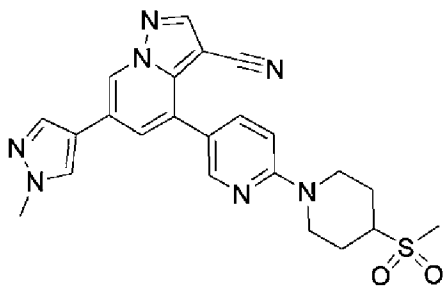
[001532] О-Циклопропилметил-гидроксиламина гидрохлорид (0,015 г, 0,12 ммоль), DIEA (0,061 мл, 0,35 ммоль) и HATU (45 мг, 0,12 ммоль) добавляли последовательно к раствору 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновой кислоты (пример 231, стадия 1; 25 мг, 0,058 ммоль) в DMA (2 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи, реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали под вакуумом, и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% для 20% MeOH/DCM в EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (8,5 мг, 28% выход). MS (apci) m/z=497,2 (M+H).

[001533] Соединения в таблице YU получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 563, заменяя О-циклопропилметилгидроксиламина гидрохлорид на соответствующие амины. Ход реакций постоянно контролировали методом LCMS, и соответствующим образом корректировали время проведения реакций. Названные соединения выделяли в чистом виде после хроматографии на силикагеле, используя соответствующий градиентный элюент.

Таблица УУ

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
564		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-метоксипиперидин-4-карбоксамид	457,2 (M+H)
565		N-(третбутокс)-1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперидин-4-карбоксамид	499,3 (M+H)
566		1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-4-карбоксамид	487,2 (M+H)

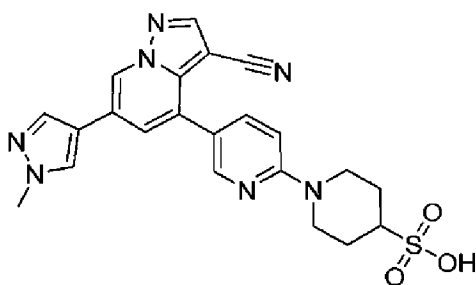
[001534] Пример 567



[001535] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001536] При комнатной температуре раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 0,030 г, 0,094 ммоль) в DMSO (6,28 мл) обрабатывали 4-(метилсульфонил)пиперидином (0,062 г, 0,38 ммоль) и K_2CO_3 (0,10 г, 0,75 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 80°C. Доводили величину pH реакционной смеси до 7 путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом и споласкивали водой с получением названного соединения (26 мг, 57% выход). MS (apci) $m/z=462,1$ (M+H).

[001537] Пример 568

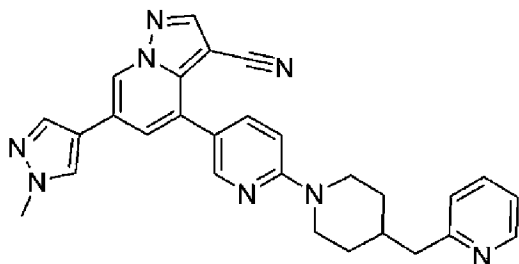


[001538] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-сульфоновая кислота

[001539] При комнатной температуре раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 0,100 г, 0,314 ммоль) в DMSO (2,4 мл) обрабатывали пиперидин-4-сульфоновой кислотой (0,16 г, 0,94 ммоль) и K_2CO_3 (0,13 г, 0,94 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 110°C. Доводили величину pH реакционной смеси до 7 с помощью 1 М HCl. Полученную

суспензию фильтровали под вакуумом через нейлоновую мембрану и споласкивали водой с получением названного соединения (85 мг, 78% выход). MS (apci) $m/z=462,1$ (M-H).

[001540] Пример 569



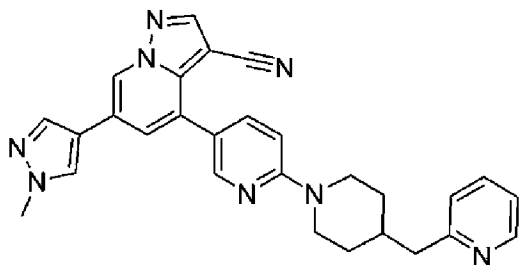
[001541] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперидин-4-сульфонамид

[001542] Стадия 1. Получение 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-сульфонил хлорида. При комнатной температуре смесь 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)пиперидин-4-сульфоновой кислоты (пример 568; 0,025 г, 0,054 ммоль) в DCE (1,1 мл) обрабатывали последовательно SOCl_2 (0,020 мл, 0,27 ммоль) и DMF (0,027 мл, 0,054 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при кипячении с обратным холодильником и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного названного соединения (25 мг, 96% выход), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001543] Стадия 2. Получение 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперидин-4-сульфонамида. При комнатной температуре раствор 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-сульфонилхлорида (со стадии 1; 25 мг, 0,052 ммоль) в DCM (2,6 мл) и DIEA (45 мкл, 0,259 ммоль) обрабатывали изопропиламином (8,9 мкл, 0,10 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 ,

фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в DCM) с получением названного соединения (12,2 мг, 45% выход). MS (apci) $m/z=505,2$ (M+H)

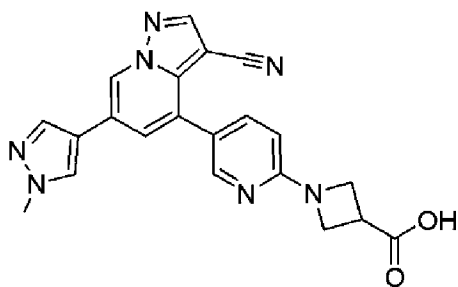
[001544] Пример 570



[001545] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-ил-метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001546] В сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения при комнатной температуре раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 30 мг, 0,094 ммоль) в DMSO (471 мкл) обрабатывали 2-(пиперидин-4-илметил)пиридина дигидрохлоридом (35 мг, 0,14 ммоль) и K_2CO_3 (39 мг, 0,28 ммоль). Полученную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 1 часа при 100°C, и затем в течение 12 часов при 150°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-40% ACN/вода) с получением названного соединения (15 мг, 33% выход). MS (apci) $m/z=475,2$ (M+H).

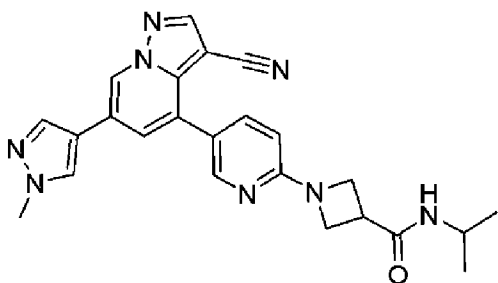
[001547] Пример 571



[001548] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-карбоновая кислота

[001549] При комнатной температуре раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 0,300 г, 0,942 ммоль) в DMSO (9,42 мл) обрабатывали азетидин-3-карбоновой кислотой (0,381 г, 3,77 ммоль) и $K_2CO_{3(s)}$ (0,521 г, 3,77 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь подкисляли до pH 7 водным 1 М раствором HCl. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества промывали водой с получением очищенного названного соединения (0,281 г, 74,6% выход). MS (apci) m/z=400,2 (M+H).

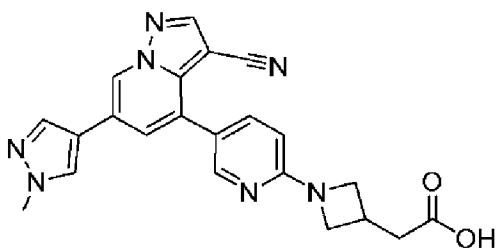
[001550] Пример 572



[001551] 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилазетидин-3-карбоксамид

[001552] При комнатной температуре к раствору 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты (пример 571; 25 мг, 0,0626 ммоль) в DMA (2,09 мл) добавляли DIEA (54,5 мкл, 0,313 ммоль), пропан-2-амин (7,4 мг, 0,125 ммоль) и HATU (47,6 мг, 0,125 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% градиент 20% MeOH/DCM в EtOAc в качестве элюента) с получением названного соединения (8,7 мг, 31% выход). MS (apci) m/z=441,2 (M+H).

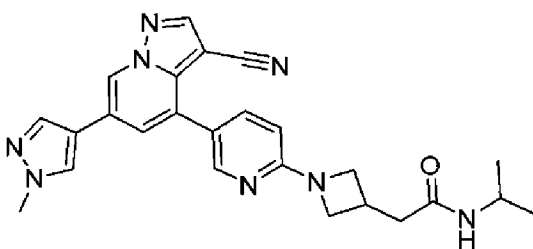
[001553] Пример 573



[001554] 2-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)уксусная кислота

[001555] При комнатной температуре раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение Р6; 0,225 г, 0,707 ммоль) в DMSO (7,07 мл) обрабатывали азетидин-3-ил-уксусной кислоты гидрохлоридом (0,4296 г, 2,83 ммоль) и K₂CO₃ (0,782 г, 5,66 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь подкисляли до pH 7 водным 1 М раствором HCl. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, и твердые вещества промывали водой с получением очищенного названного соединения (0,393 г, количественный выход). MS (apci) m/z=414,2 (M+H).

[001556] Пример 574

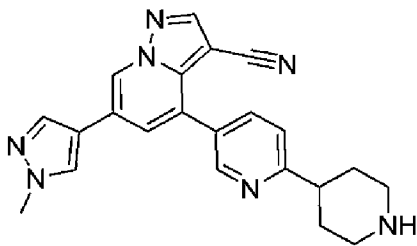


[001557] 2-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-N-изопропилацетамид

[001558] При комнатной температуре раствор 2-(1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)уксусной кислоты (пример 573; 50 мг, 0,121 ммоль) в DMA (2,42 мл) обрабатывали DIEA (0,105 мл, 0,605 ммоль), пропан-2-амином (14,3 мг, 0,242 ммоль) и HATU (92,0 мг, 0,242 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и

экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% градиент 20% MeOH/DCM в EtOAc в качестве элюента) с получением названного соединения (4,6 мг, 8% выход). MS (apci) m/z=455,2 (M+H).

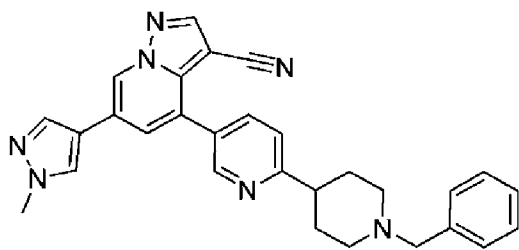
[001559] Пример 575



[001560] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперидин-4-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001561] При комнатной температуре раствор 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметан-сульфоната (промежуточного соединения P5; 55,3 мг, 0,150 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (1,5 мл) обрабатывали 2-(пиперидин-4-ил)пиридин-5-бороновой кислотой (61,4 мг, 0,298 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6,82 мг, 0,00745 ммоль), XPhos (14,2 мг, 0,0298 ммоль) и K₂CO₃ (61,8 мг, 0,447 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и затем перемешивали 16 часов при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли с помощью 4:1 DCM/iPrOH и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (18,1 мг, 32% выход). MS (apci) m/z=384,1 (M+H).

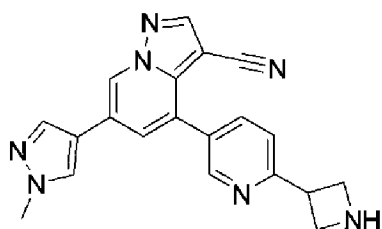
[001562] Пример 576



[001563] 4-(6-(1-бензилпиперидин-4-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001564] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперидин-4-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 575; 18,1 мг, 0,0472 ммоль) в DCM (1,0 мл) обрабатывали последовательно ТЕА (32,0 мкл, 0,236 ммоль) и бензилбромидом (16,8 мкл, 0,142 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (15,6 мг, 70% выход). MS (apci) m/z=474,2 (M+H).

[001565] Пример 577



[001566] 4-(6-(азетидин-3-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001567] Стадия 1. Получение третбутил 3-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-азетидин-1-карбоксилата. При комнатной температуре раствор 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P5; 89,5 мг,

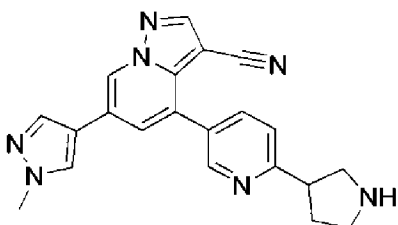
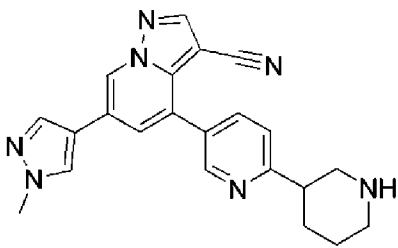
0,241 ммоль) в 4:1 диоксан:вода (2,5 мл) обрабатывали третбутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилатом (промежуточным соединением R13; 174 мг, 0,482 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11,0 мг, 0,0120 ммоль), XPhos (23 мг, 0,0482 ммоль) и K_2CO_3 (100 мг, 0,723 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали, и перемешивали 16 часов при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли с помощью 4:1 DCM/iPrOH и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения. MS (apci) $m/z=356,1$ ((M-Boc)+1).

[001568] Стадия 2. Получение 4-(6-(3,8-Диазабицикло-[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Третбутил 3-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат разбавляли с помощью 1:1 DCM/TFA (2,0 мл), перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (12,7 мг, 15% выход). MS (apci) $m/z=356,1$ (M+H).

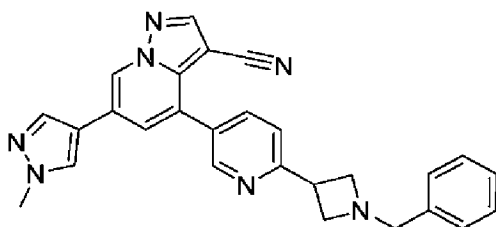
[001569] Соединения в таблице ZZ получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 577, заменяя третбутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-

азетидин-1-карбоксилат на стадии 1 на соответствующий боронатный эфир из таблицы DD. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, в случае необходимости, корректировали время проведения реакций. Продукты на каждой стадии очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 577, используя соответствующую неподвижную фазу и градиентный элюент.

Таблица ZZ

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
578		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пирролидин-3-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	370, 1 (M+H)
579		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперидин-3-ил)-пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	384, 2 (M+H)

[001570] Пример 580



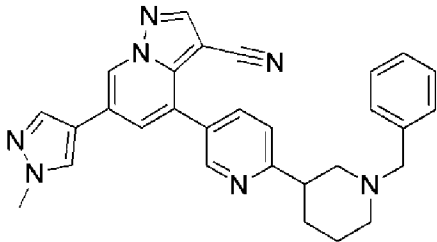
[001571] 4-(6-(1-бензилазетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

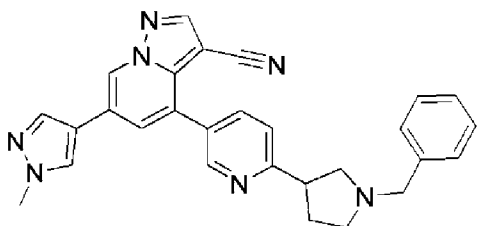
[001572] При комнатной температуре раствор 4-(6-(азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 577; 12,7 мг, 0,0357 ммоль) в DCM

(0,7 мл) обрабатывали последовательно ТЕА (24,2 мкл, 0,179 ммоль) и бензилбромидом (12,7 мкл, 0,107 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (4,1 мг, 26% выход). MS (apci) m/z=446,2 (M+H).

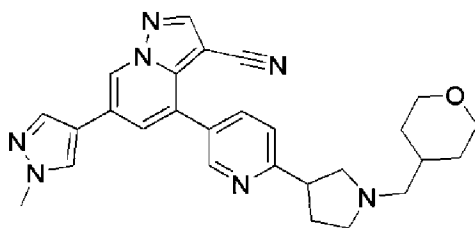
[001573] Соединения в таблице AAA получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 580, заменяя 4-(6-(азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил на соответствующий амин из таблицы ZZ. Продукты очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 580, используя соответствующий градиентный элюент.

Таблица AAA

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
581		4-(6-(1-бензил-пиперидин-3-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил	474,2 (M+H)

582		4-(6-(1-бензил- пирролидин-3-ил) - пиридин-3-ил) - 6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	460,2 (M+H)
-----	---	---	----------------

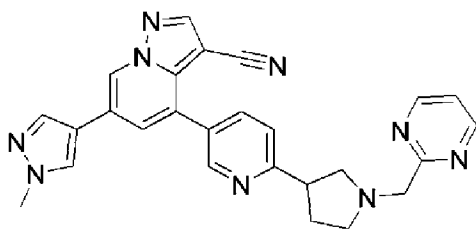
[001574] Пример 583



[001575] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метил) пирролидин-3-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил

[001576] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(пирролидин-3-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (пример 578; 31,3 мг, 0,0847 ммоль) в 1:1 DCM/MeOH (1,7 мл) обрабатывали 4-формилтетрагидропираном (19,3 мг, 0,169 ммоль), NaBH(АсО)₃ (35,9 мг, 0,169 ммоль) с добавлением капли уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой С18 (5->95% вода/АСN с 0,1% ТФА) с получением названного соединения в форме ТФА соли. ТФА соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (29,0 мг, 73% выход). MS (apci) m/z=468,2 (M+H).

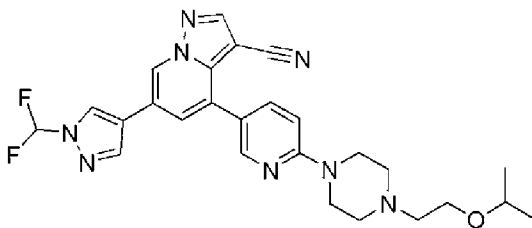
[001577] Пример 584



[001578] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001579] В соответствии с методом, который аналогичен методу, используемому в примере 583, но заменяя 4-формилтетрагидропиран на пиримидинкарбоксальдегид, выделяли названное соединение в чистом виде (24,2 мг, 46% выход). MS (apci) $m/z=462,2$ (M+H).

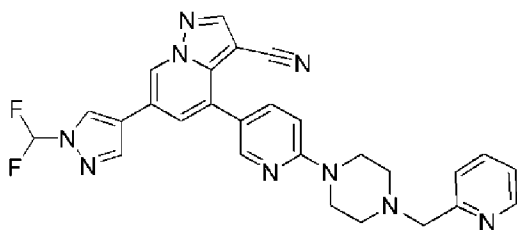
[001580] Пример 585



[001581] 6-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-изопропоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001582] При комнатной температуре раствор 6-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 266; 20 мг, 0,041 ммоль) в осушенном DMA (400 мкл) обрабатывали TEA (76 мкл, 0,55 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)пропаном (0,0203 г, 0,122 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (15-90% ACN/вода в качестве элюента) с получением названного соединения (12,4 мг, 60% выход). MS (apci) $m/z=507,2$ (M+H).

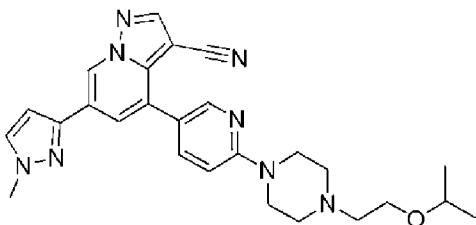
[001583] Пример 586



[001584] 6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001585] При комнатной температуре раствор 6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 266; 10 мг, 0,020 ммоль) и $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{VH}$ (16 мг, 0,061 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали пиколинальдегидом (3,3 мг, 0,030 ммоль) и TEA (8,5 мкл, 0,061 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и затем очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2,4 мг, 23% выход). MS (apci) $m/z=512,2$ (M+H).

[001586] Пример 587

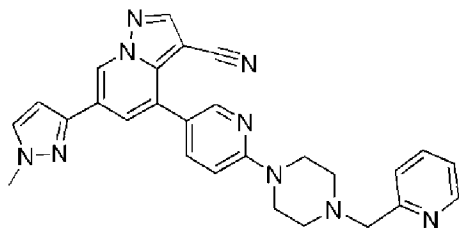


[001587] 4-(6-(4-(2-изопропоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001588] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 271; 21 мг, 0,046 ммоль) в осушенном DMA (400 мкл) обрабатывали TEA (64 мкл, 0,46 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)пропаном (23 мг, 0,138 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (15-90% ACN/вода в качестве элюента) с

получением названного соединения (12,4 мг, 57% выход). MS (apci) $m/z=471,2$ (M+H).

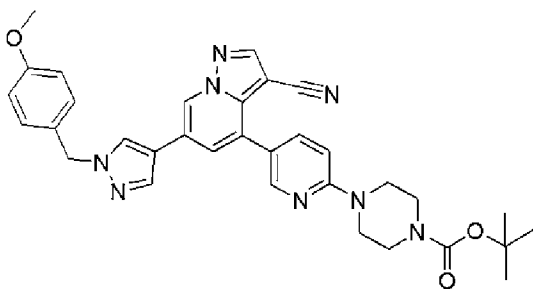
[001589] Пример 588



[001590] 6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001591] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 271; 10 мг, 0,022 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали пиколинальдегидом (3,5 мг, 0,033 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (17 мг, 0,066 ммоль) и TEA (9,1 мкл, 0,066 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2,3 мг, 22% выход). MS (apci) $m/z=476,2$ (M+H).

[001592] Пример 589

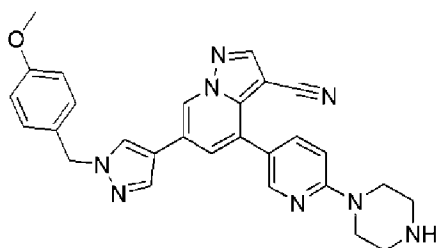


[001593] третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат

[001594] При комнатной температуре раствор 3-циано-6-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P19; 0,538 г, 1,13 ммоль) в диоксане (28,2 мл) обрабатывали третбутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-ил)-

пиперазин-1-карбоксилатом (0,658 г, 1,69 ммоль) и 2 М водным раствором K_2CO_3 (1,13 мл, 2,25 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали XPhos (0,107 г, 0,225 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0516 г, 0,0563 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут, герметизировали, и перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой, и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с гексанами и фильтровали под вакуумом с получением названного соединения (0,615 г, 92% выход). MS (apci) $m/z=591,3$ (M+H)

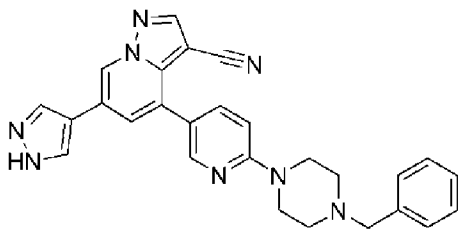
[001595] Пример 590



[001596] 6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001597] При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 589; 0,615 г, 1,04 ммоль) в DCM (10,4 мл) обрабатывали TFA (5,21 мл, 1,04 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с помощью DCM и концентрировали под вакуумом с удалением остаточного TFA. Остаток распределяли между 10% MeOH в DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, и водную фазу экстрагировали 10% MeOH в DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (0,489 г, 96% выход). MS (apci) $m/z=491,2$ (M+H).

[001598] Пример 591



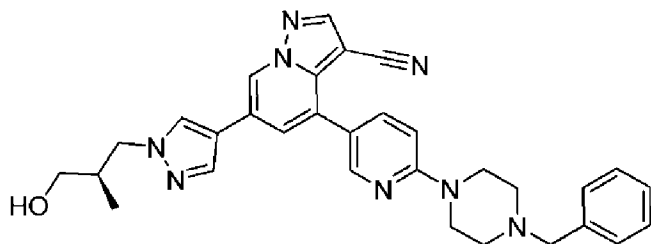
[001599] 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001600] Стадия 1. Получение 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил) -6-(1-(4-метоксибензил) -1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила. При комнатной температуре раствор 6-(1-(4-метоксибензил) -1H-пиразол-4-ил) -4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (пример 590; 0,240 г, 0,489 ммоль) в DMA (4,89 мл) обрабатывали последовательно TEA (0,341 мл, 2,45 ммоль) и бензилбромидом (0,116 мл, 0,978 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили водой, и двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (0,284 г, количественный выход). MS (apci) m/z=581,2 (M+H).

[001601] Стадия 2. Получение 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила. 4-(6-(4-Бензилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-(4-метоксибензил) -1H-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил (0,284 г, 0,489 ммоль) обрабатывали TFA (9,78 мл, 4,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с помощью DCM (15 мл) и обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (60 мл) и водой (5 мл). Двухфазную смесь разбавляли с помощью 20% MeOH/DCM (50 мл), и полученную суспензию фильтровали под вакуумом. Двухфазный фильтрат разделяли, и органическую фазу сохраняли. Водные экстракты промывали с помощью 20% MeOH/DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали

хроматографией с обращенной фазой C18 (0-60% ACN/H₂O в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (0,221 г, 98% выход). MS (apci) m/z=461,2 (M+H).

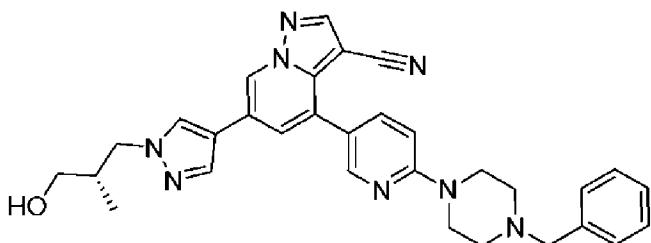
[001602] Пример 592



[001603] (R)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил

[001604] При комнатной температуре раствор 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (пример 591; 0,014 г, 0,030 ммоль) в осушенном DMF (1 мл) обрабатывали Cs₂CO₃ (0,050 г, 0,15 ммоль) и (S)-3-бром-2-метилпропан-1-олом (16 мкл, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 6 часов при 70°C и затем гасили водой. Двухфазную смесь экстрагировали с помощью DCM и затем фильтровали через PS фритту. Объединенные органические экстракты затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (10-80% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (10,6 мг, 66% выход). MS (apci) m/z=533,2 (M+H).

[001605] Пример 593

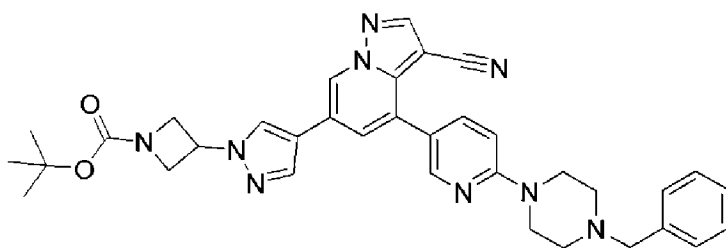


[001606] (S)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-карбонитрил

[001607] Названное соединение получали в соответствии с

методом, описанным для синтеза (R)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (пример 592), заменяя (S)-3-бром-2-метилпропан-1-ол на (R)-3-бром-2-метилпропан-1-ол. Неочищенный материал очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (10-80% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (17,4 мг, 56% выход). MS (apci) m/z=533,2 (M+H).

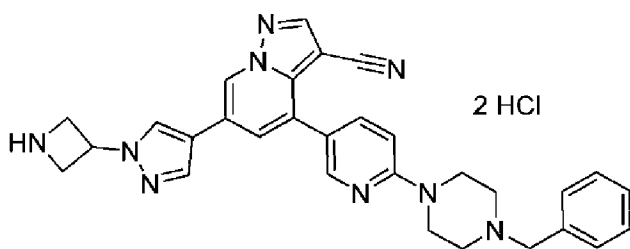
[001608] Пример 594



[001609] третбутил 3-(4-(4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

[001610] При комнатной температуре раствор 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (пример 591; 0,1165, 0,2530 ммоль) в осушенном DMF (0,5 мл) обрабатывали Cs₂CO₃ (0,3778 г, 1,159 ммоль) и третбутил 3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилатом (0,1271 г, 0,5059 ммоль). Полученную смесь герметизировали в толстостенной пробирке и перемешивали в течение ночи при 70°C и затем гасили водой. Двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и затем с помощью CHCl₃. Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-99%, ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (26 мг, 17% выход). MS (apci) m/z=616,2 (M+H).

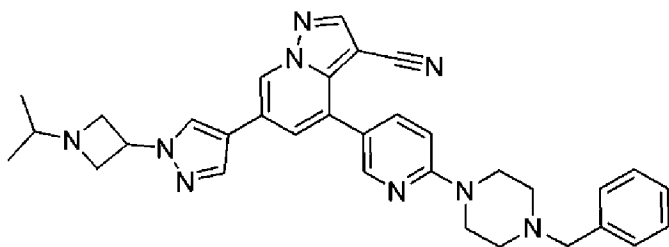
[001611] Пример 595



[001612] 6-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001613] При комнатной температуре раствор третбутил 3-(4-(4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (пример 594; 0,024 г, 0,039 ммоль) в осушенном DCM (0,2 мл) обрабатывали 5 М HCl в iPrOH (39 мкл, 0,19 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 дней, добавляли дополнительное количество 5 М HCl в iPrOH (7,8 мкл, 0,038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения в форме дигидрохлоридной соли (25 мг, количественный выход). MS (apci) m/z=516,2 (M+H).

[001614] Пример 596

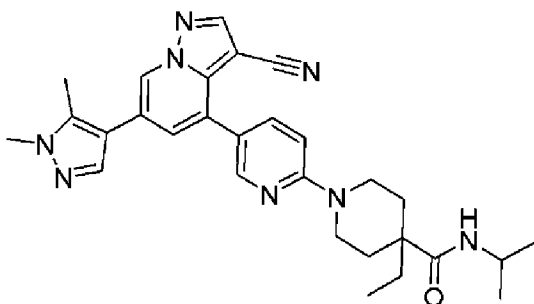


[001615] 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-(1-изопропилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001616] При комнатной температуре раствор 6-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 595; 0,007 г, 0,012 ммоль) в осушенном DMF (300 мкл) обрабатывали TEA (17 мкл, 0,12 ммоль) и 2-йодпропаном (3,6 мкл, 0,036 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C, затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной

фазой C18, используя 5-85% ACN/вода в качестве градиентного элюента, и затем дополнительно очищали хроматографией с обращенной фазой C18, используя 70-99% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента, с получением названного соединения (1,6 мг, 24% выход). MS (apci) $m/z=558,2$ (M+H).

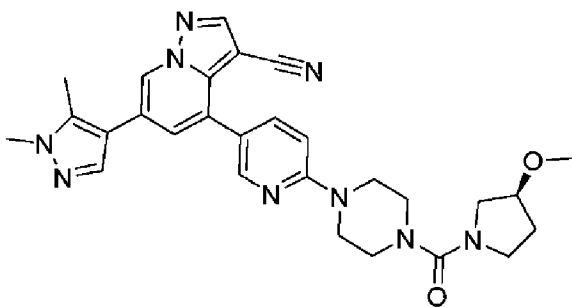
[001617] Пример 597



[001618] 1-(5-(3-циано-6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-изопропилпиперидин-4-карбоксамид

[001619] При комнатной температуре раствор 3-циано-6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P21; 0,030 г, 0,078 ммоль) в диоксане (1,95 мл) обрабатывали (6-(4-этил-4-(изопропилкарбамоил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислотой (промежуточным соединением R17; 0,037 г, 0,12 ммоль) и 2 М водным раствором K_2CO_3 (0,078 мл, 0,16 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали XPhos (0,0074 г, 0,016 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0036 г, 0,0039 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут, герметизировали и перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали силикагелем (0-10% MeOH в DCM) с получением названного соединения (0,0187 г, 47% выход). MS (apci) $m/z=511,3$ (M+H).

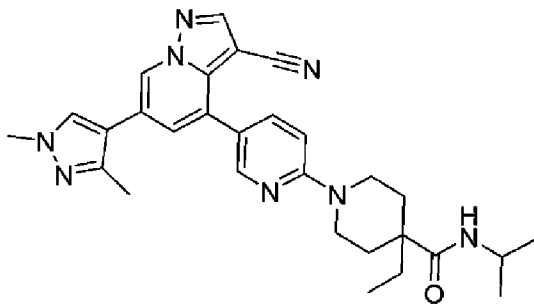
[001620] Пример 598



[001621] (S)-6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001622] При комнатной температуре раствор 3-циано-6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P21; 0,030 г, 0,078 ммоль) в диоксане (1,95 мл) обрабатывали (S)-(6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислотой (промежуточным соединением R18; 0,039 г, 0,12 ммоль) и 2 М водным раствором K_2CO_3 (0,078 мл, 0,16 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали XPhos (0,0074 г, 0,016 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0036 г, 0,0039 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут, герметизировали и перемешивали в течение ночи при $80^\circ C$. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% градиент для 20% MeOH/DCM в EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (24,2 мг, 57% выход). MS (apci) $m/z=526,3$ (M+H).

[001623] Пример 599

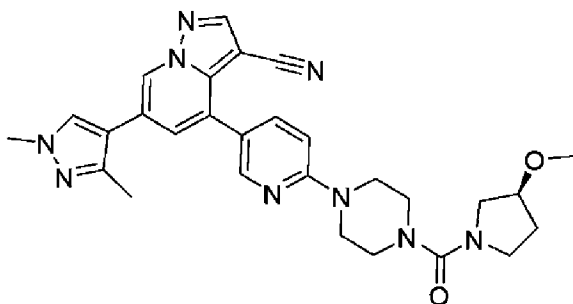


[001624] 1-(5-(3-циано-6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-(5-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) -4-этил-N-изопропил-пиперидин-4-карбоксамид

[001625] При комнатной температуре раствор 3-циано-6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P23; 0,030 г, 0,078 ммоль) в диоксане (1,95 мл) обрабатывали (6-(4-этил-4-(изопропилкарбамоил) пиперидин-1-ил) пиридин-3-ил) бороновой кислотой (промежуточным соединением R17; 0,037 г, 0,12 ммоль) и 2 М водным раствором K_2CO_3 (0,078 мл, 0,16 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали XPhos (0,0074 г, 0,016 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0036 г, 0,0039 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут, герметизировали, и перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% градиент для 20% MeOH/DCM в EtOAc в качестве элюента) с получением названного соединения (0,0357 г, 89% выход). MS (apci) m/z=511,3 (M+H).

[001626] Пример 600

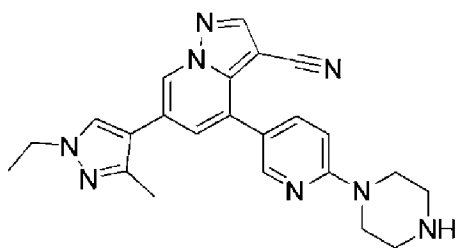


[001627] (S)-6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(3-метокси-пирролидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001628] При комнатной температуре раствор 3-циано-6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P23; 0,030 г, 0,078 ммоль) в диоксане (1,9 мл) обрабатывали (S)-6-(4-(3-метокси-пирролидин-1-карбонил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) бороновой кислотой (промежуточным соединением R18; 0,039 г, 0,12 ммоль) и

2 М водным раствором K_2CO_3 (0,078 мл, 0,16 ммоль) и продували N_2 в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали XPhos (0,0074 г, 0,016 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0036 г, 0,0039 ммоль), затем продували N_2 в течение 5 минут, герметизировали, и перемешивали в течение ночи при $80^\circ C$. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% градиент 20% MeOH/DCM в EtOAc в качестве элюента) с получением названного соединения (7,7 мг, 19% выход). MS (apci) $m/z=526,3$ (M+H).

[001629] Пример 601



[001630] 6-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001631] Стадия 1. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(((трифторметил)сульфонил)-окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточного соединения P14; 98,6 мг, 0,178 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (2,0 мл) обрабатывали 1-этил-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (промежуточным соединением R22; 46,3 мг, 0,196 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (8,17 мг, 0,00892 ммоль), XPhos (17,0 мг, 0,0357 ммоль) и K_2CO_3 (74,0 мг, 0,535 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и перемешивали в течение 16 часов при $100^\circ C$. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли с помощью 4:1 DCM/iPrOH и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 ,

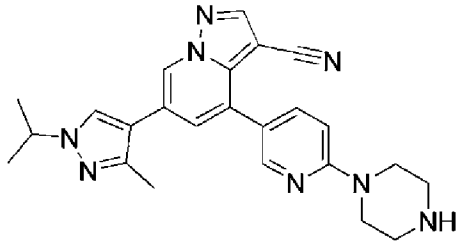
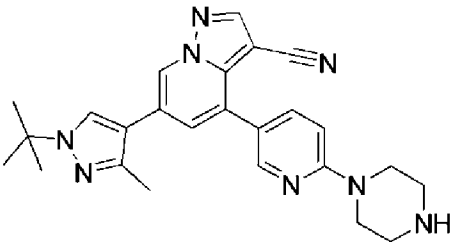
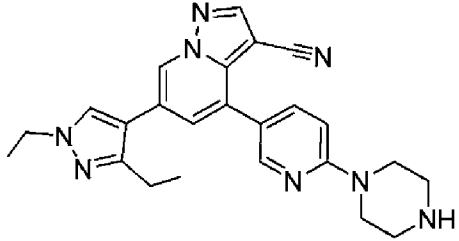
фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-60% DCM-ацетон в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (44,6 мг, 61% выход). MS (apci) $m/z=413,2$ (M+H).

[001632] Стадия 2. Получение 6-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1; 44,6 мг, 0,108 ммоль) в 1:1 DCM/TFA (3,0 мл) перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (44,6 мг, 61% выход). MS (apci) $m/z=591,3$ (M+H).

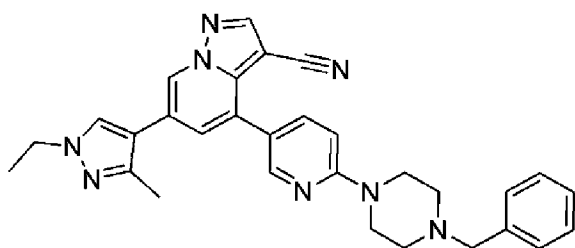
[001633] Соединения в таблице BBV получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 601, заменяя 1-этил-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол на соответствующий боронатный эфир, используемый в качестве исходных материалов, из таблицы EE. Ход реакций постоянно контролировали методом LCMS, и соответствующим образом корректировали время проведения реакций.

Таблица ВВВ

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
602		6- (3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил) - 4- (6- (пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	413, 2 (M+H)
603		6- (1-изопропил-1H-пиразол-4-ил) - 4- (6- (пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	413, 2 (M+H)
604		6- (1-изобутил-1H-пиразол-4-ил) - 4- (6- (пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	427, 2 (M+H)
605		4- (6- (пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6- (1, 3, 5-триметил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3-карбонитрил	413, 2 (M+H)

606		6-(1-изопропил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	427,2 (M+H)
607		6-(1-(третбутил) - 3-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	441,2 (M+H)
608		6-(1,3-диэтил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	427,2 (M+H)

[001634] Пример 609



[001635] 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

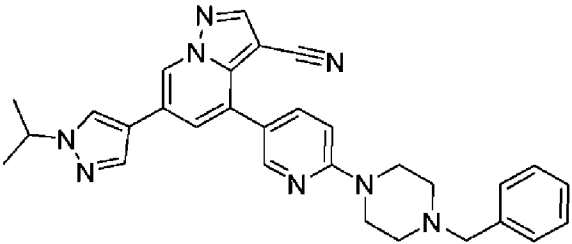
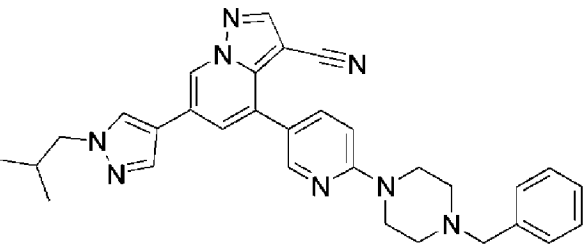
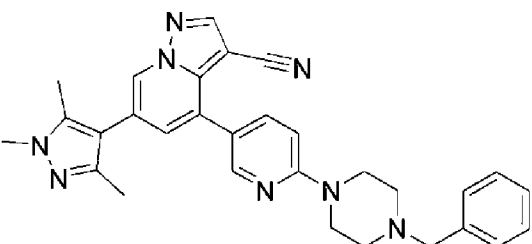
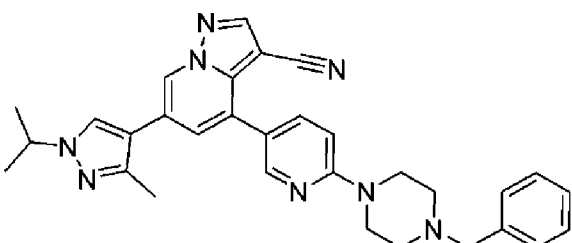
[001636] При комнатной температуре раствор 6-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (пример 601; 28,8 мг,

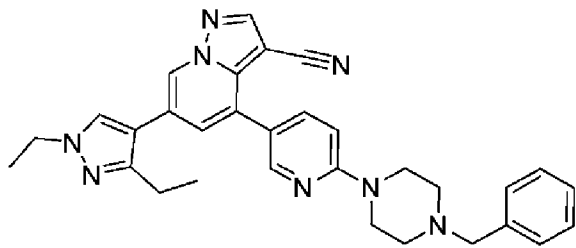
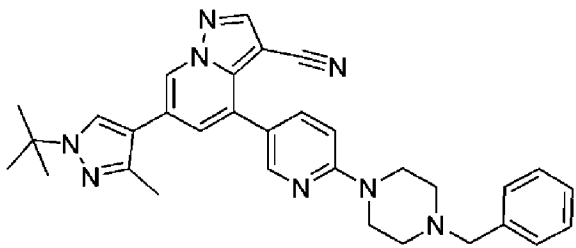
0,0698 ммоль) в DCM (1,4 мл) обрабатывали последовательно TEA (47,4 мкл, 0,349 ммоль) и бензилбромидом (24,9 мкл, 0,209 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5–95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (17,9 мг, 51% выход). MS (apci) m/z=503,2 (M+H).

[001637] За исключением тех случаев, когда это указано, соединения в таблице CCC получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 609, заменяя 6-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил на соответствующий amino, используемый в качестве исходных материалов. Ход реакций постоянно контролировали методом LCMS, и соответствующим образом корректировали время проведения реакций с получением очищенных названных соединений.

Таблица CCC

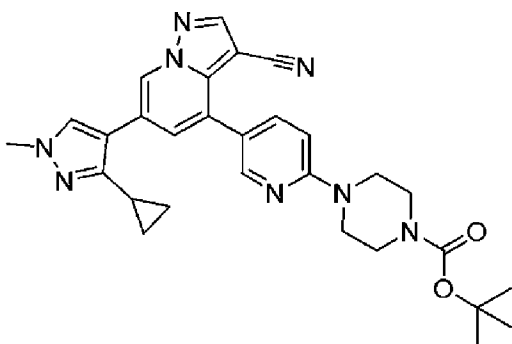
Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
610		4-(6-(4-бензил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)-6-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	503,2 (M+H)

611		4- (6- (4-бензил- пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-изопропил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	503, 2 (M+H)
612		4- (6- (4-бензил- пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-изобутил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	517, 2 (M+H)
613		4- (6- (4-бензил- пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1, 3, 5-триметил- 1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло [1, 5-а] - пиридин-3- карбонитрил	503, 2 (M+H)
614*		4- (6- (4-бензил- пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) -6- (1-изопропил-3- метил-1Н-пиразол- 4-ил) пиразоло- [1, 5-а] пиридин-3- карбонитрил	517, 3 (M+H)

615		4-(6-(4-бензил- пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6- (1,3-диэтил-1Н- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3- карбонитрил	517,3 (M+H)
616		4-(6-(4-бензил- пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6- (1-(третбутил)-3- метил-1Н-пиразол- 4-ил) пиразоло- [1,5-а] пиридин-3- карбонитрил	531,2 (M+H)

*Стадию получения в водной среде свободного основания заменяли на хроматографию на силикагеле с использованием 1-30% DCM/MeOH с 2% NH₄OH в качестве градиентного элюента для TFA соли свободного основания.

[001638] Пример 617

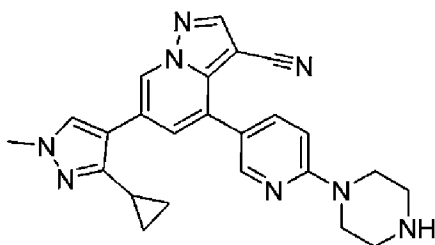


[001639] третбутил 4-(5-(3-циано-6-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло[1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) - пиперазин-1-карбоксилат

[001640] При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-((трифторметил)сульфонил)окси)пиразоло[1,5-а] - пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилата (промежуточного соединения P14; 60,0 мг, 0,11 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (8 мл) обрабатывали 3-циклопропил-1-метил-4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (40 мг, 0,16 ммоль), K_2CO_3 (30 мг, 0,22 ммоль), XPhos (10 мг, 0,022 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (5,0 мг, 0,0054 ммоль). Смесь продували аргоном в течение 10 минут, герметизировали и перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 30-50% EtOAc в гексанах в качестве элюента) с получением названного соединения (0,032 г, 56% выход). MS (apci) $m/z=525,3$ (M+H).

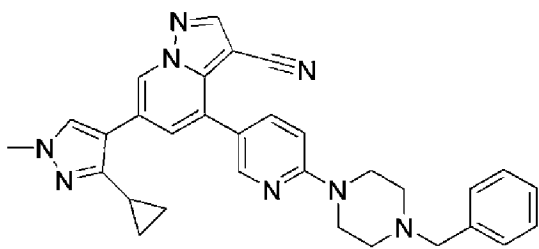
[001641] Пример 618



[001642] 6-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001643] При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 617; 32 мг, 0,061 ммоль) в DCM (4 мл) обрабатывали TFA (2 мл, 0,40 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 20% iPrOH в DCM и экстрагировали 10% водным раствором $NaHCO_3$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения с достаточной чистотой (0,024 г, 92% выход). MS (apci) $m/z=425,2$ (M+H).

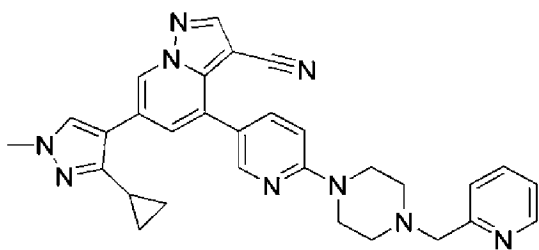
[001644] Пример 619



[001645] 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001646] При комнатной температуре раствор 6-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (пример 618; 12 мг, 0,028 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали последовательно бензилбромидом (10,7 мкл, 0,0905 ммоль) и TEA (19,7 мкл, 0,141 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20% гексаны в EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (10 мг, 69% выход). MS (apci) m/z=515,2 (M+H).

[001647] Пример 620

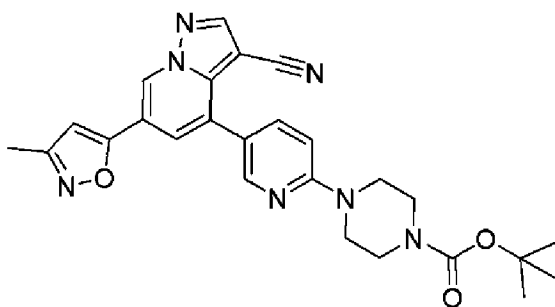


[001648] 6-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил

[001649] При комнатной температуре раствор 6-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила (12 мг, 0,028 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали последовательно пиколинальдегидом (11 мг, 0,099 ммоль) и уксусной кислотой (17

мг, 0,28 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (10 мг, 69% выход). MS (apci) m/z=516,3 (M+H).

[001650] Пример 621



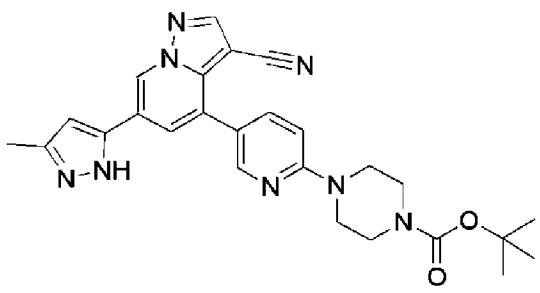
[001651] третбутил 4-(5-(3-циано-6-(3-метилизоксазол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[001652] Через смесь третбутил 4-(5-(3-циано-6-(((трифторметил)-сульфонил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (промежуточного соединения P14; 150 мг, 0,271 ммоль), 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (85,1 мг, 0,407 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (31,4 мг, 0,0271 ммоль) и 2 М водного раствора Na₂CO₃ (679 мкл, 1,36 ммоль) в диоксане (20 мл) продували газообразный N₂, затем герметизировали, и перемешивали 4 часа при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты фильтровали через PS бумагу, концентрировали под вакуумом, и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны в качестве элюента) с получением названного соединения (124 мг, 94% выход). MS (apci) m/z=486,2 (M+H).

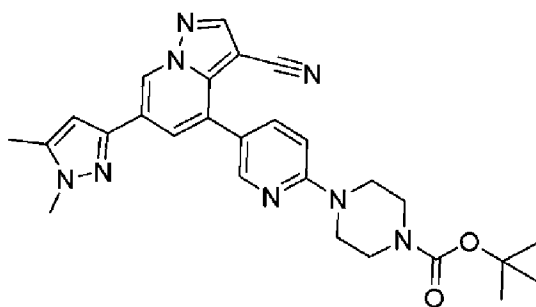
[001653] Соединение в таблице DDD получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 621, заменяя 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол на

соответствующий бороновый эфир.

Таблица DDD

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
622		третбутил 4-(5-(3-циано-6-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилат	485,2 (M+H)

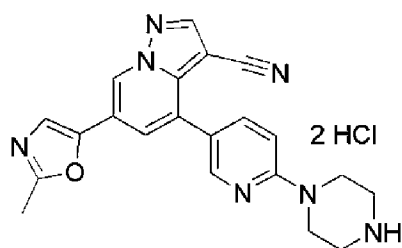
[001654] Пример 623



[001655] третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[001656] Смесь третбутил 4-(5-(3-циано-6-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,413 ммоль), CH_3I (38,6 мкл, 0,619 ммоль) и Cs_2CO_3 (538 мг, 1,65 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), и полученный осадок фильтровали под вакуумом. Твердые вещества промывали водой и гексанами и затем сушили на воздухе с получением очищенного названного соединения (182 мг, 88% выход). MS (apci) m/z=499,2 (M+H).

[001657] Пример 624



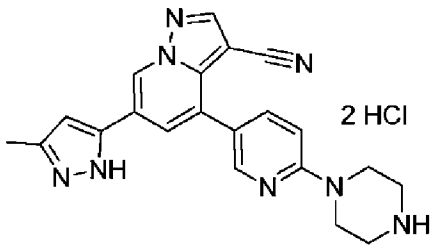
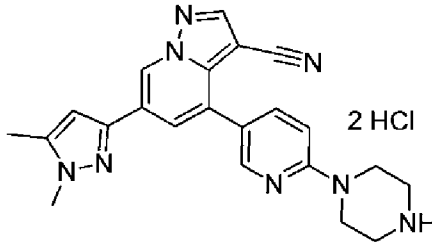
[001658] 6-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001659] При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0,247 ммоль) в DCM (2 мл) обрабатывали 5 М HCl в iPrOH (49,4 мкл, 0,247 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 часов при комнатной температуре и затем фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью Et₂O и сушили на воздухе с получением названного соединения (50 мг, 53% выход). MS (apci) m/z=386,1 (M+H).

[001660] Соединения в таблице ЕЕЕ получали, используя метод, аналогичный методу, который использовали в примере 624, заменяя третбутил 4-(5-(3-циано-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат на соответствующий Вос-защищенное соединение пиперазина. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, в случае необходимости, корректировали время проведения реакций.

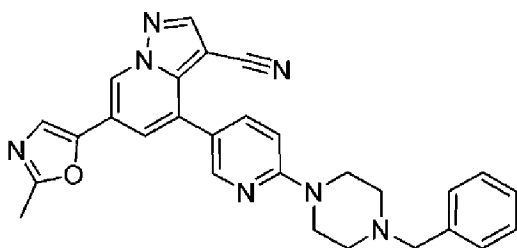
Таблица ЕЕЕ

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
625*		6-(3-метил-изоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила гидрохлорид	386,1 (M+H)

626		6-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид	385,2 (M+H)
627		6-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-4-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид	399,1 (M+H)

* Исходный материал, третбутил 4-(5-(3-циано-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилат, получали в соответствии с методом в примере 621.

[001661] Пример 628

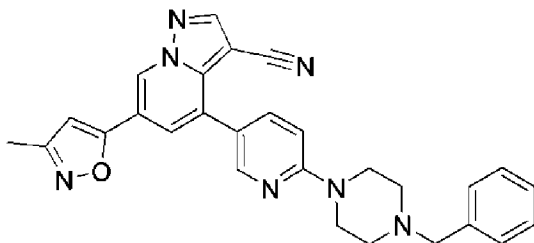


[001662] 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001663] При комнатной температуре раствор 6-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 624; 12 мг, 0,0262 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали TEA (10,9 мкл, 0,0785 ммоль) и (бромметил)бензолом (4,04 мкл, 0,0340 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем непосредственно очищали хроматографией с

обращенной фазой C18 (0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (6,8 мг, 55% выход). MS (apci) m/z=476,2 (M+H).

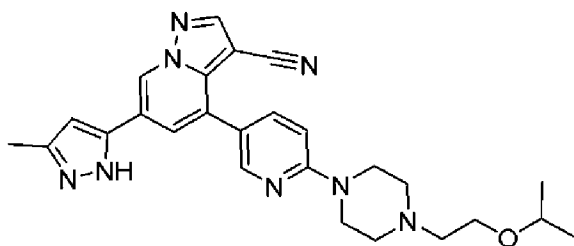
[001664] Пример 629



[001665] 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-метилизоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001666] Названное соединение получали (3,3 мг, 32% выход) в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 628, заменяя 6-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид на 6-(3-метилизоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (пример 625). После хроматографии с обращенной фазой C18 (0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента), названное соединение выделяли в чистом виде (3,3 мг, 32% выход). MS (apci) m/z=476,2 (M+H).

[001667] Пример 630

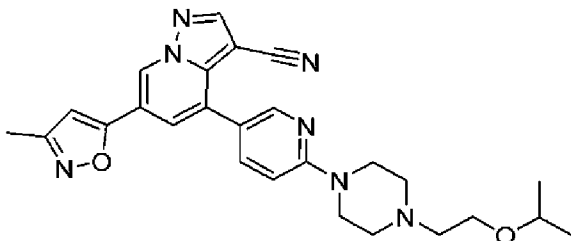


[001668] 4-(6-(4-(2-изопропоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001669] При комнатной температуре раствор 6-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил (пример 626; 10 мг, 0,026 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали ТЕА (18 мкл, 0,13 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)пропаном (8,7 мг, 0,052 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем в

течение 4 часов при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (3,4 мг, 28% выход). MS (apci) m/z=471,2 (M+H).

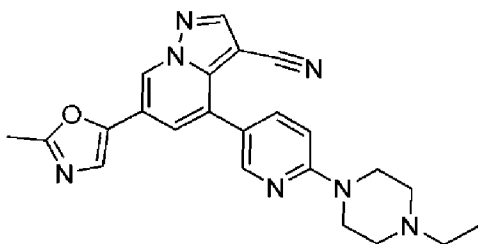
[001670] Пример 631



[001671] 4-(6-(4-(2-изопропоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-метилизоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001672] При комнатной температуре раствор 6-(3-метилизоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (пример 625; 5 мг, 0,012 ммоль) в осушенном DMA (0,2 мл) обрабатывали TEA (16,5 мкл, 0,12 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)пропаном (6 мг, 0,036 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C, и затем добавляли дополнительное количество TEA (7,2 мкл, 0,052 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)пропана (6 мг, 0,036 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 36 часов до момента завершения реакции, который определяли методом LCMS. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (20-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2 мг, 36% выход). MS (apci) m/z=472,2 (M+H).

[001673] Пример 632



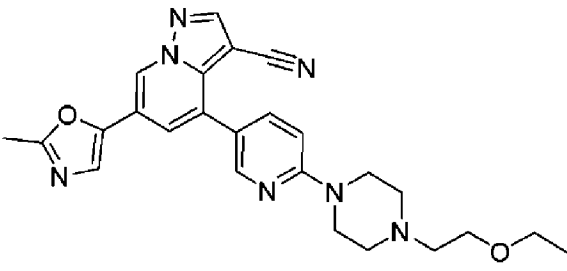
[001674] 4-(6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-

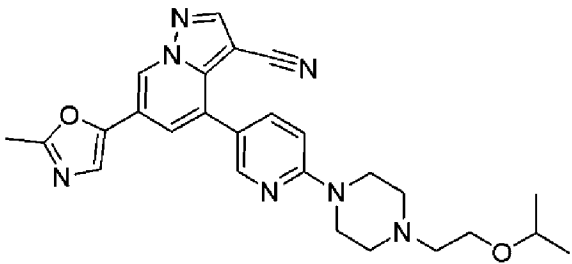
метилоксазол-5-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001675] При комнатной температуре раствор 6-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) - пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 624; 8 мг, 0,02 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали DIEA (12,2 мкл, 0,0698 ммоль) и бромэтаном (5 мкл, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов при 50°C, и затем добавляли дополнительное количество DIEA (20 мкл, 0,114 ммоль) и бромэтана (5 мкл, 0,067 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 дней при 75°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-70% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (3,2 мг, 44% выход). MS (apci) m/z=414,1 (M+H).

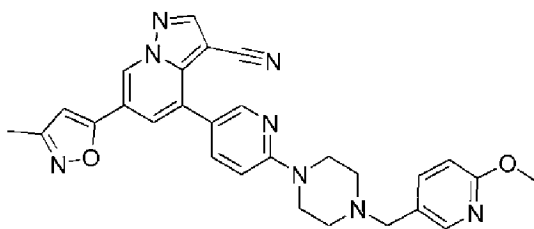
[001676] Соединения в таблице FFF получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 632, заменяя бромэтан на соответствующий алкилгалогенид. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, при необходимости, корректировали время проведения реакций, а также вводимые дополнительные количества DIEA и алкилгалогенида. Очистку осуществляли хроматографией с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент, что позволяло выделять очищенные названные соединения.

Таблица FFF

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
633		4-(6-(4-(2-этоксипиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(2-метилоксазол-5-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	458,2 (M+H)

634		4-(6-(4-(2- изопропоксиэтил)- пиперазин-1-ил)- пиридин-3-ил)-6-(2- метилоксазол-5-ил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3- карбонитрил	MS (apci) m/z=47 2,2 (M+H)
-----	---	---	--

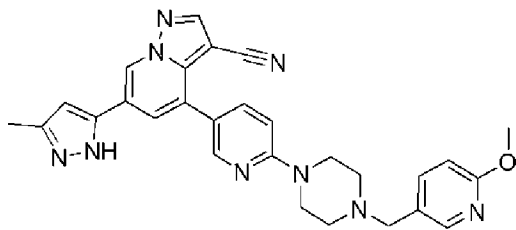
[001677] Пример 635



[001678] 4-(6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-метилизоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001679] При комнатной температуре раствор 6-(3-метилизоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (пример 625; 6 мг, 0,014 ммоль) в осушенном DMA (0,4 мл) обрабатывали TEA (6 мкл, 0,043 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{VH}$ (7,5 мг, 0,028 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегидом (4 мг, 0,0284 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и затем добавляли дополнительное количество TEA (4 мкл, 0,22 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{VH}$ (7,5 мг, 0,028 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (4 мг, 0,0284 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 84 часов, затем гасили водой и CHCl_3 и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали через PS фритту, и органические вещества экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (20-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (1,3 мг, 18% выход). MS (apci) m/z=507,1 (M+H).

[001680] Пример 636



[001681] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

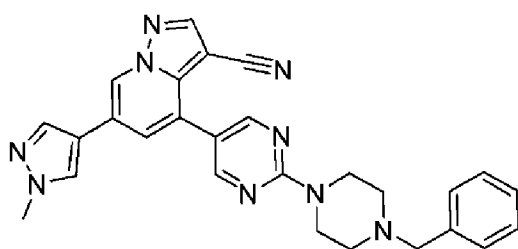
[001682] При комнатной температуре раствор 6-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 626; 40 мг, 0,087 ммоль) в DMF (0,4 мл) обрабатывали TEA (61 мкл, 0,44 ммоль), 6-метоксиникотинальдегидом (36 мг, 0,26 ммоль) и $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{VH}$ (23 мг, 0,087 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (30 мг, 68% выход). MS (apci) $m/z=506,2$ (M+H).

[001683] Соединения в таблице GGG получали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 636, заменяя 6-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид и 6-метоксиникотинальдегид на соответствующий пиперазин из таблицы DDD и соответствующий выпускаемый промышленностью альдегид. Ход реакций контролировали методом LCMS, и, в случае необходимости, корректировали время проведения реакций. В каждом примере, названные соединения выделяли в чистом виде после хроматографии с обращенной фазой C18, используя соответствующий градиентный элюент.

Таблица GGG

Пр. №	Структура	Химическое название	MS (apci) m/z
637		6-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(6-(4-(6-метокси-пиридин-3-ил)-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	520,2 (M+H)
638		6-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(6-(4-(пиримидин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил	491,2 (M+H)

[001684] Пример 639

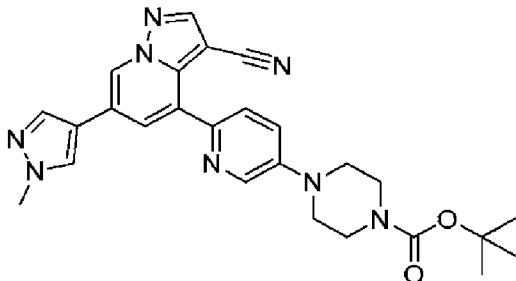


[001685] 4-(2-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001686] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 281; 15 мг, 0,033 ммоль) в DMF (0,2 мл) обрабатывали (бромметил)бензолом (8,4 мг, 0,049 ммоль) и ТЕА (14 мкл, 0,098 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре,

затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (используя 0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (9,5 мг, 61% выход). MS (apci) $m/z=476,2$ (M+H).

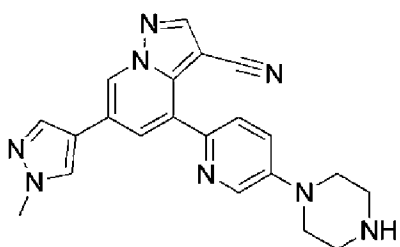
[001687] Пример 640



[001688] третбутил 4-(6-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[001689] Смесь 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P5; 100 мг, 0,269 ммоль), третбутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (131 мг, 0,269 ммоль), Na_2CO_3 (143 мг, 1,35 ммоль), и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15,6 мг, 0,0135 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (4 мл) продували аргоном и затем перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток распределяли между EtOAc и водой. Водные экстракты промывали с помощью EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя с помощью ступенчатого градиента 50-50% гексаны/EtOAc, затем 25-75% гексаны/EtOAc) с получением очищенного названного соединения (13 мг, 10% выход). MS (apci) $m/z=485,1$ (M+H).

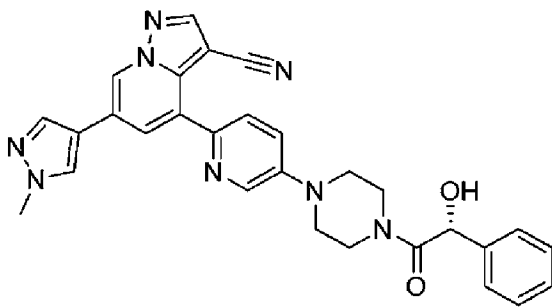
[001690] Пример 641



[001691] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001692] При комнатной температуре раствор третбутил 4-(6-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 640; 13 мг, 0,027 ммоль) в DCM (4 мл) обрабатывали TFA (2 мл, 0,4 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали непосредственно методом ВЭЖХ с обращенной фазой (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (9 мг, 87% выход). MS (apci) m/z=385,1 (M+H).

[001693] Пример 642

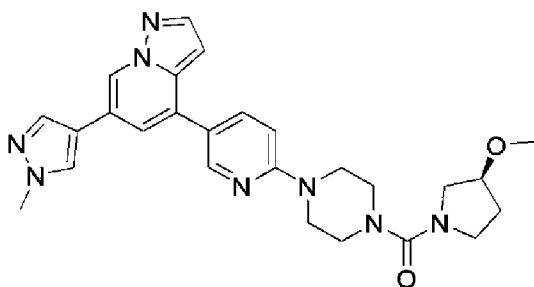


[001694] (R)-4-(5-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001695] При комнатной температуре раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 641; 9 мг, 0,023 ммоль) в DMF (4 мл) обрабатывали D-(-)-миндальной кислотой (5,34 мг, 0,351 ммоль), NATU (8,90 мг, 0,023 ммоль) и DIEA (40,8 мкл, 0,234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя ступенчатое градиентное элюирование 100% EtOAc, затем 5% MeOH в EtOAc) с получением названного соединения (3,2 мг, 26% выход). MS (apci) m/z=519,2

(M+H) .

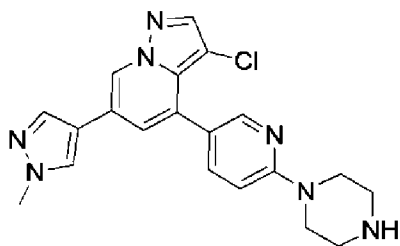
[001696] Пример 643



[001697] (S) - (3-метоксипирролидин-1-ил) (4- (5- (6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) - пиперазин-1-ил) метанон

[001698] Суспензию 6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -4- (6- (пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридина дигидрохлорида (пример 312; 28,4 мг, 0,0657 ммоль) и DIEA (114 мкл, 0,657) ммоль) в DCM (500 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифосгена (7,80 мг, 0,0263 ммоль) в DCM (273 мкл). После перемешивания в течение 1 часа при 0°C, реакционную смесь обрабатывали (S)-3-метоксипирролидина гидрохлоридом (9,94 мг, 0,0723 ммоль) и затем перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (40-100% DCM/ацетон в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (13,5 мг, 42% выход). MS (apci) m/z=487,1 (M+H).

[001699] Пример 644

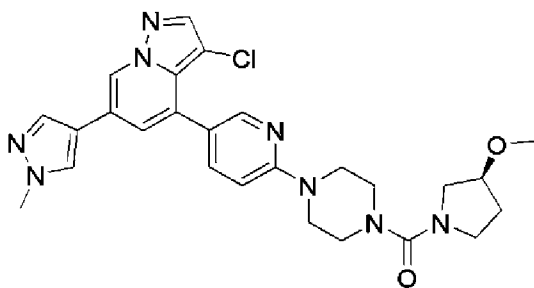


[001700] 3-хлор-6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -4- (6- (пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин

[001701] При комнатной температуре раствор третбутил 4- (5- (3-хлор-6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилата (пример 325; 1,55 г, 3,13 ммоль) в 1:1 DCM/TFA (15,0 мл) перемешивали в течение 30 минут

при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-30% DCM/MeOH с 2% NH_4OH в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (716 мг, 58% выход). MS (apci) $m/z=494,2$ (M+H), 495,2 (M+2), с Cl.

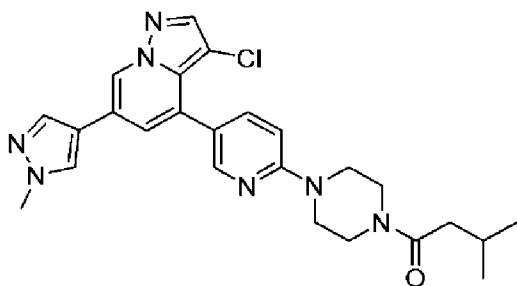
[001702] Пример 645



[001703] (S) - (4 - (5 - (3-хлор-6 - (1-метил-1H-пиразол-4-ил) - пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) (3-метоксипирролидин-1-ил) метанон

[001704] Суспензию 3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорида (пример 326; 14,1 мг, 0,0302 ммоль) и DIEA (52,6 мкл, 0,302) ммоль) в DCM (500 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифосгена (3,59 мг, 0,0121 ммоль) в DCM (500 мкл). После перемешивания в течение 1 часа при 0°C, реакционную смесь обрабатывали (S)-3-метоксипирролидина гидрохлоридом (4,57 мг, 0,0332 ммоль) и затем перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (40-100% DCM/ацетон в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (7,2 мг, 46% выход). MS (apci) $m/z=521,1$ (M+H), 522,1 (M+2H).

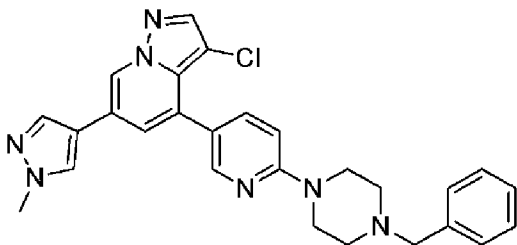
[001705] Пример 646



[001706] 1-(4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-метилбутан-1-он

[001707] При комнатной температуре раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридина (пример 644; 51,7 мг, 0,131 ммоль) в DCM (1,3 мл) обрабатывали последовательно DIEA (45,7 мкл, 0,263 ммоль) и изовалерилхлоридом (19,2 мкл, 0,158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (48,9 мг, 78% выход). MS (apci) $m/z=478,1$ (M+H), 479,1 (M+2H).

[001708] Пример 647

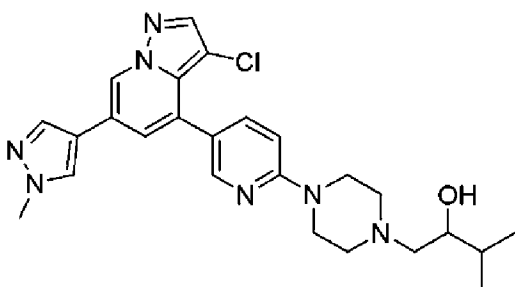


[001709] 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001710] При комнатной температуре раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридина (пример 644; 52,3 мг, 0,133 ммоль) в DCM (1,3 мл) обрабатывали последовательно TEA (90,1 мкл, 0,664

ммоль) и бензилбромидом (47,3 мкл, 0,398 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (1-25% DCM/MeOH с 2% NH₄OH в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (43,5 мг, 68% выход). MS (apci) m/z=484,1 (M+H), 485,1 (M+2H).

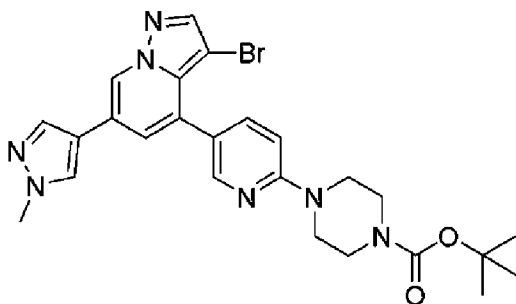
[001711] Пример 648



[001712] 1-(4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-метилбутан-2-ол

[001713] При комнатной температуре раствор 3-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридина (пример 644; 52,6 мг, 0,134 ммоль) в MeOH (1,3 мл) обрабатывали 1,2-эпокси-3-метилбутаном (13,8 мг, 0,160 ммоль). Полученную смесь герметизировали и перемешивали в течение 16 часов при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-25% DCM/MeOH с 2% NH₄OH в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (46,2 мг, 72% выход). MS (apci) m/z=480,2 (M+H), 481,2 (M+2), с Cl.

[001714] Пример 649

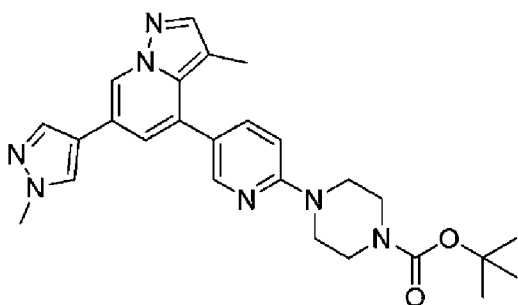


[001715] третбутил 4-(5-(3-бром-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-

карбоксилат

[001716] Холодный (0°C) раствор третбутил 4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (пример 311; 0,203 г, 0,442 ммоль) в DMF (4 мл) обрабатывали NBS (0,0865 г, 0,486 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гексанах в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (0,157 г, 66% выход). MS (apci) m/z=538,0 (M+H).

[001717] Пример 650

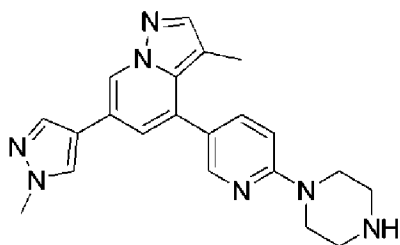


[001718] третбутил 4-(5-(3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[001719] Смесь 3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения 27; 250 мг, 0,694 ммоль), третбутил 4-(5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (297 мг, 0,763 ммоль), Na₂CO₃ (368 мг, 3,47 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (40,1 мг, 0,0347 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (4 мл) продували аргоном в течение 10 минут, затем перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток распределяли между EtOAc и водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле (используя 50-100% EtOAc в гексанах в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (225 мг, 69% выход). MS (apci) $m/z=485,1$ (M+H). MS (apci) $m/z=474,2$ (M+H).

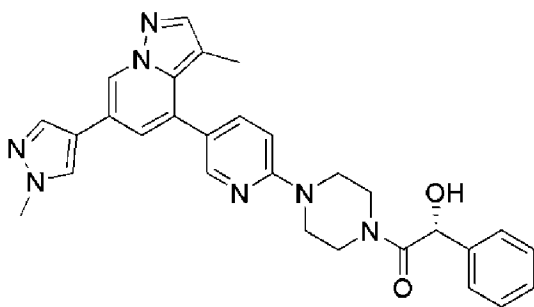
[001720] Пример 651



[001721] 3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001722] При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 650; 1,55 г, 3,13 ммоль) в DCM (4,0 мл) обрабатывали TFA, затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (151 мг, 79% выход). MS (apci) $m/z=374,2$ (M+H).

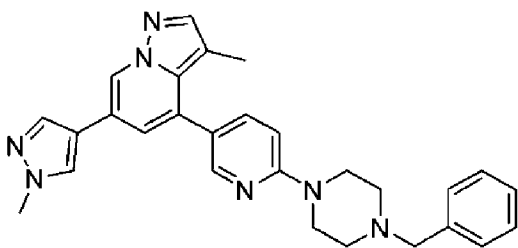
[001723] Пример 652



[001724] (R)-2-гидрокси-1-(4-(5-(3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-фенилэтан-1-он

[001725] При комнатной температуре раствор 3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридина (пример 651; 20 мг, 0,054 ммоль) в DMF (4 мл) обрабатывали D-(-)-миндальной кислотой (12 мг, 0,080 ммоль), HATU (20 мг, 0,054 ммоль) и DIEA (93 мкл, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя ступенчатое градиентное элюирование 25% гексанов в EtOAc, затем 100% EtOAc) с получением названного соединения (20 мг, 74% выход). MS (apci) m/z=508,2 (M+H).

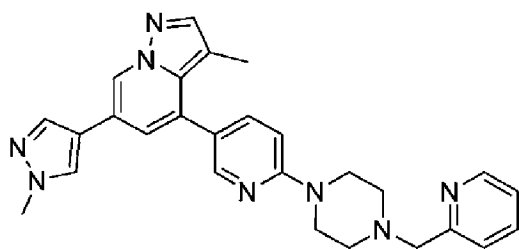
[001726] Пример 653



[001727] 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001728] При комнатной температуре раствор 3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридина (пример 651; 17 мг, 0,0455 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали последовательно бензилбромидом (17,3 мкл, 0,0905 ммоль) и TEA (31,7 мкл, 0,146 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя ступенчатое градиентное элюирование 25% гексанов в EtOAc, затем 100% EtOAc) с получением очищенного названного соединения (16 мг, 76% выход). MS (apci) m/z=464,2 (M+H).

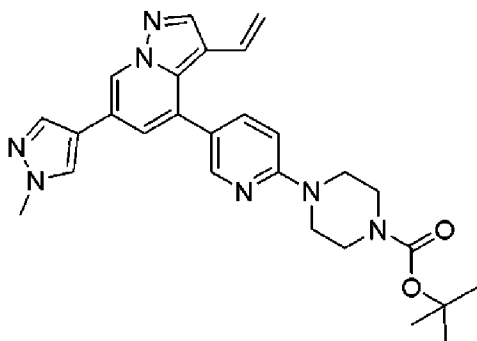
[001729] Пример 654



[001730] 3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин

[001731] При комнатной температуре раствор 3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридина (пример 651; 21 мг, 0,56 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали последовательно пиколинальдегидом (0,021 г, 0,20 ммоль), TEA (39 мкл, 0,28 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (28,4 мг, 0,134 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, и затем добавляли уксусную кислоту (10 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (20 мг, 77% выход) MS (apci) $m/z=465,2$ (M+H).

[001732] Пример 655

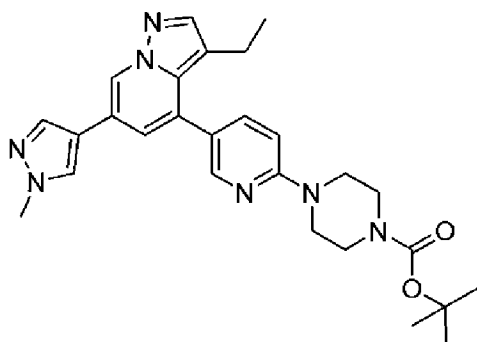


[001733] третбутил 4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-

винилпиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат

[001734] При комнатной температуре суспензию третбутил 4-(5-(3-бром-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилата (пример 649; 0,220 г, 0,409 ммоль), винилтрифторбората калия (350 мг, 1,23 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59,9 мг, 0,0654 ммоль), XPhos (62,3 мг, 0,131 ммоль) и K_2CO_3 (169 мг, 1,23 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (8 мл) продували аргоном и затем перемешивали в течение 4 часов при 90°C в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем разбавляли с помощью EtOAc и экстрагировали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-75% EtOAc в гексанах в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (120 мг, 61% выход). MS (apci) m/z=486,1 (M+H).

[001735] Пример 656

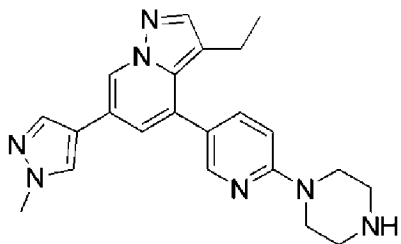


[001736] третбутил 4-(5-(3-этил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат

[001737] При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-винилпиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилата (пример 655; 0,120 г, 0,247 ммоль) в EtOAc (6 мл) обрабатывали 10% Pd/C (0,0263 г, 0,0247 ммоль), затем продували H_2 в течение 10 минут и перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через GF/F бумагу, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного

соединения (120 мг, количественный выход) с достаточной чистотой. MS (apci) $m/z=488,1$ (M+H).

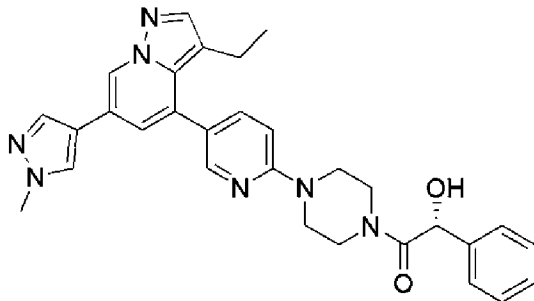
[001738] Пример 657



[001739] 3-этил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001740] При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(3-этил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 656; 0,120 г, 0,246 ммоль) в DCM (4,0 мл) обрабатывали TFA (2 мл), затем перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (70 мг, 73% выход). MS (apci) $m/z=388,2$ (M+H).

[001741] Пример 658

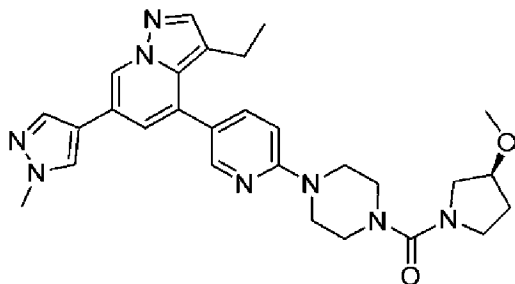


[001742] (R)-1-(4-(5-(3-этил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидрокси-2-фенилэтанон

[001743] При комнатной температуре раствор 3-этил-6-(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридина (пример 657; 27 мг, 0,070 ммоль) в DMF (4 мл) обрабатывали D-(-)-миндальной кислотой (16 мг, 0,10 ммоль), НАТУ (26 мг, 0,070 ммоль) и DIEA (121 мкл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 часов при комнатной температуре, и затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя ступенчатый градиент 1:2 гексаны в EtOAc, затем 1:4 гексаны в EtOAc) с получением названного соединения (20 мг, 55% выход). MS (apci) m/z=522,2 (M+H).

[001744] Пример 659

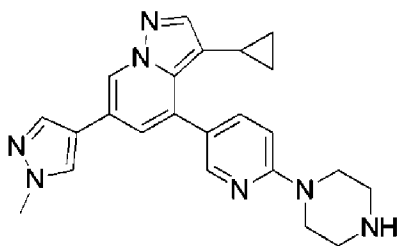


[001745] (S)-(4-(5-(3-этил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(3-метоксипирролидин-1-ил)метанон

[001746] Суспензию 3-этил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (пример 657; 38 мг, 0,098 ммоль) и DIEA (102 мкл, 0,59) ммоль) в DriSolv[®] DCM (490 мкл) добавляли по каплям при 0°C к раствору трифостена (13 мг, 0,044 ммоль) в DriSolv[®] DCM (490 мкл). После перемешивания в течение 30 минут при 0°C, реакционную смесь обрабатывали (S)-3-метоксипирролидина гидрохлоридом (13 мг, 0,098 ммоль), затем перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с

получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (30 мг, 59% выход). MS (apci) $m/z=515,2$ (M+H).

[001747] Пример 660

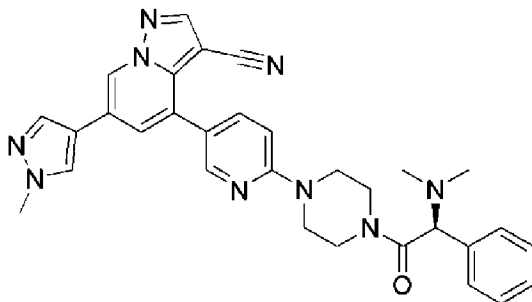


[001748] 3-циклопропил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001749] В герметизированном сосуде, при -35°C раствор третбутил 4-(5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-винилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 655; 0,100 г, 0,206 ммоль) в DCE (2 мл) обрабатывали последовательно 1,0 М раствором диэтилцинка в гексанах (4,12 мл, 4,12 ммоль) диодметаном (0,332 мл, 4,12 ммоль). Полученную смесь доводили до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи при 75°C . Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением третбутил 4-(5-(3-циклопропил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Неочищенный материал сразу же суспендировали в 1:2 TFA/DCM (3 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом ВЭЖХ с обращенной фазой (5-95% вода/ACN с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в 4:1 DCM/iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под

вакуумом с получением названного соединения (1,1 мг, 1,3% выход). MS (apci) $m/z=400,2$ (M+H).

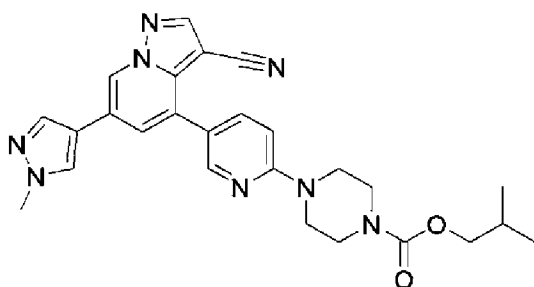
[001750] Пример 661



[001751] (S)-4-(6-(4-(2-(диметиламино)-2-фенилацетил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001752] Суспензию (S)-4-(6-(4-(2-амино-2-фенилацетил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата) (пример 50; 7 мг, 0,014 ммоль) в безводном MeOH (0,4 мл) обрабатывали последовательно формальдегидом (20,3 мкл, 0,27 ммоль) и $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (21,3 мг, 0,0811 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем вводили дополнительное количество формальдегида (5 мкл, 0,066 ммоль) и $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (5 мг, 0,019 ммоль). После перемешивания в течение еще 3 дней при температуре окружающей среды, смесь гасили водой и CHCl_3 и затем экстрагировали с помощью CHCl_3 в PS фритте. Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом, и полученный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (25-80% ACN в воде в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (3 мг, 41% выход). MS (apci) $m/z=546,3$ (M+H).

[001753] Пример 662

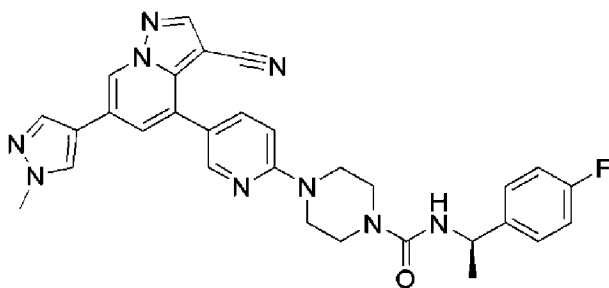


[001754] Изобутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилат

[001755] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 50 мг, 0,11 ммоль), изобутилхлорформиата (28 мкл, 0,22 ммоль), DMAP (1,3 мг, 0,011 ммоль) и DIEA (98 мкл, 0,55 ммоль) в DCM (1,0 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь промывали водой, и органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% ацетон в DCM в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (4,2 мг, 8% выход). MS (apci) m/z=484,9 (M+H).

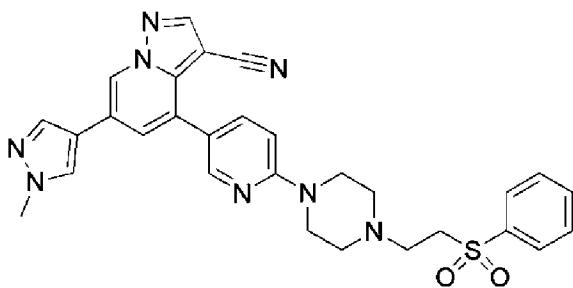
[001756] Пример 663



[001757] (R)-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиазол-4-ил)-пиазоло [1, 5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)-этил) пиперазин-1-карбоксамид

[001758] Суспензию 6-(1-метил-1Н-пиазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 34 мг 0,074 ммоль) в безводном DMA (0,9 мл) обрабатывали (R)-1-фтор-4-(1-изоцианатоэтил)бензолом (14,7 мг, 0,089 ммоль) и TEA (52 мкл, 0,37 ммоль). Под постоянным контролем методом LCMS, полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции. Смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (20- 80% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты) с получением названного соединения (29,2 мг, 72% выход). MS (apci) m/z=550,3 (M+H).

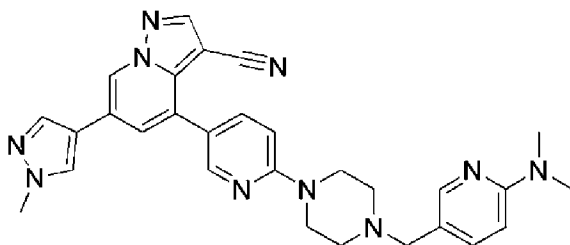
[001759] Пример 664



[001760] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(фенил-сульфонил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001761] Смесь 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 19,6 мг, 0,0429 ммоль), ((2-хлорэтил)сульфонил)бензола (26,3 мг, 0,129 ммоль) и ТЕА (59,7 мкл, 0,429 ммоль) в осушенном DMA (500 мкл) перемешивали в течение ночи при 75°C. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (20-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (10,2 мг, 43% выход). MS (apci) m/z=553,2 (M+H).

[001762] Пример 665

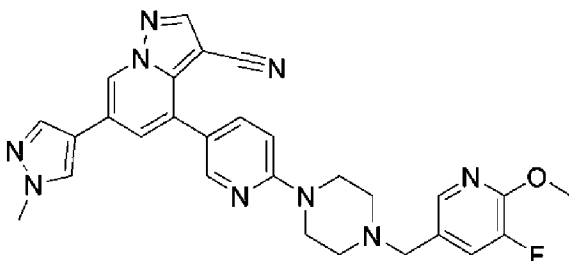


[001763] 4-(6-(4-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001764] Суспензию 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 0,125 г, 0,273 ммоль) в осушенном DMA (500 мкл) обрабатывали последовательно ТЕА (40,7 мкл, 0,292 ммоль), Me₄N(AsO)₃ВН (23,0 мг, 0,0876 ммоль), 6-(диметиламино)никотинальдегидом (13,2 мг, 0,0876 ммоль) и 1 каплей ледяной уксусной кислоты. После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды, смесь гасили водой/CHCl₃ и

экстрагировали с помощью CHCl_3 в PS фритте. Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (20-80% ACN в воде в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (15 мг, 50% выход). MS (apci) $m/z=519,2$ (M+H).

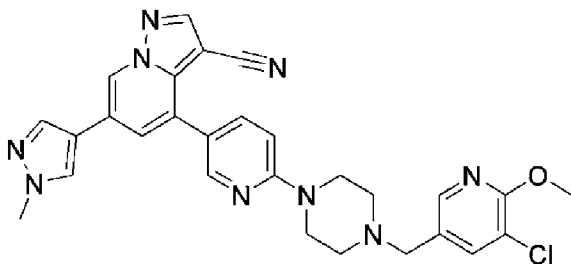
[001765] Пример 666



[001766] 4-(6-(4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001767] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 100 мг, 0,219 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали DIEA (95,5 мкл, 0,547 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут при температуре окружающей среды, смесь обрабатывали последовательно 5-фтор-6-метоксиникотинальдегидом (37,3 мг, 0,241 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (92,7 мг, 0,437 ммоль). После перемешивания в течение 12 часов при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 10% водным раствором Na_2CO_3 . Органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (10% MeOH/DCM с 1% NH_4OH в качестве элюента) с получением названного соединения (85 мг, 74% выход). MS (apci) $m/z=524,2$ (M+H).

[001768] Пример 667

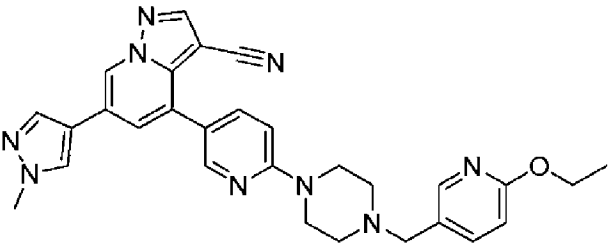
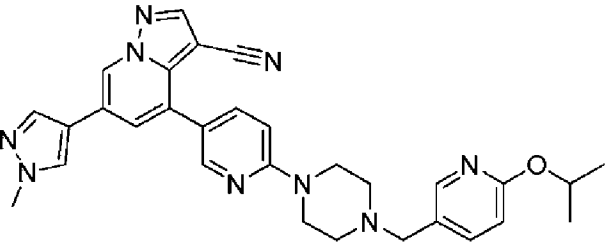


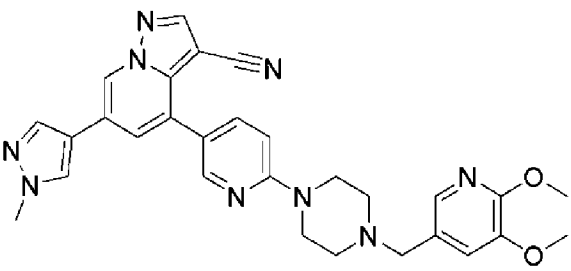
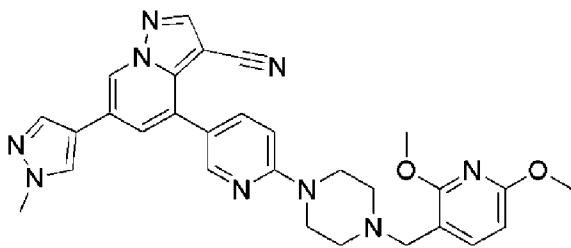
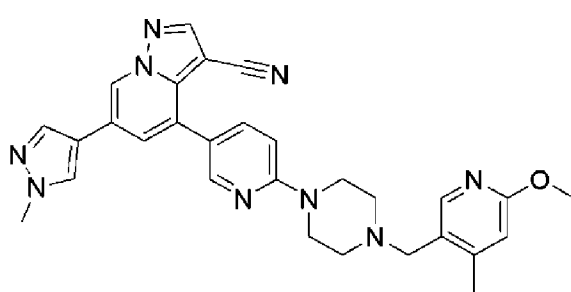
[001769] 4-(6-(4-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

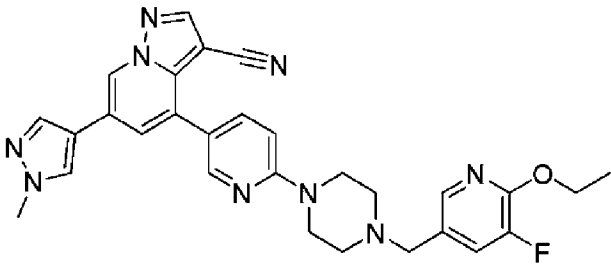
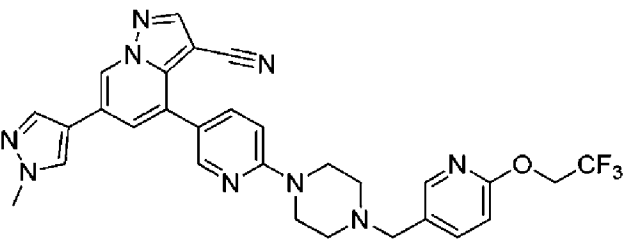
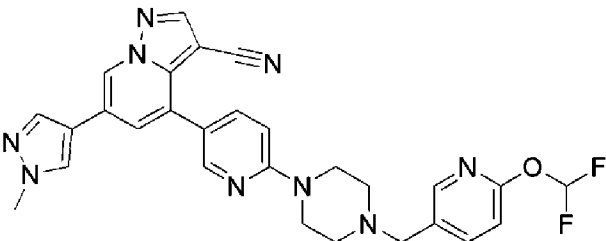
[001770] Суспензию 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 30 мг, 0,066 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали DIEA (29 мкл, 0,16 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут при температуре окружающей среды, смесь обрабатывали последовательно 3-хлор-5-формил-2-метоксипиридином (17 мг, 0,098 ммоль) и NaBH(AC₃) (28 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. Соль разбавляли с помощью EtOAc, обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и перемешивали в течение 10 минут при температуре окружающей среды. Органические экстракты отделяли, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (29 мг, 82% выход). MS (apci) m/z=540,2 (M+H).

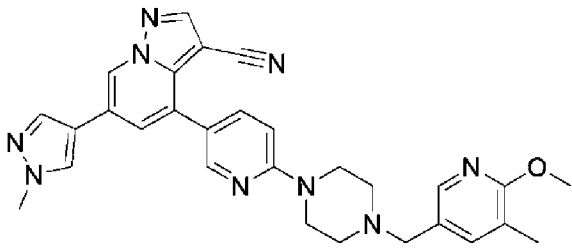
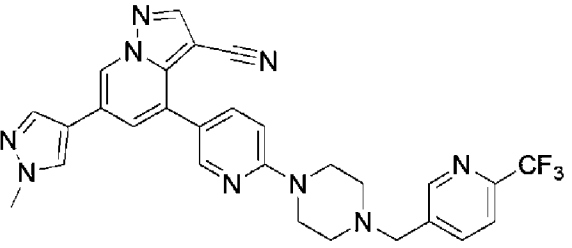
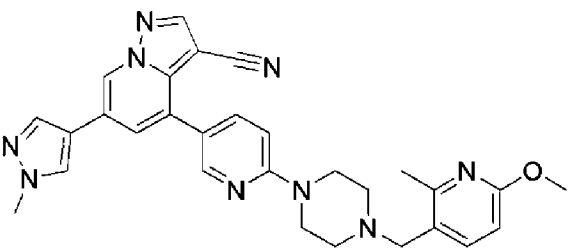
[001771] Соединения в таблице ННН получали и очищали в соответствии с методом, описанным для синтеза в примере 667, заменяя 3-хлор-5-формил-2-метоксипиридин на соответствующий альдегид, используемый в качестве исходного материала.

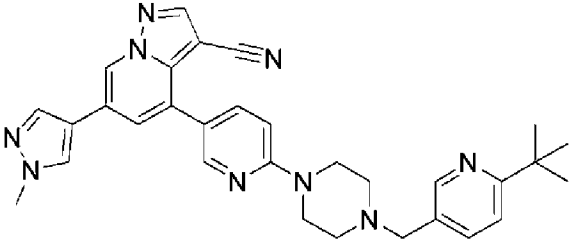
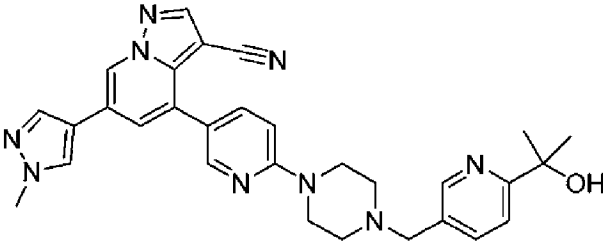
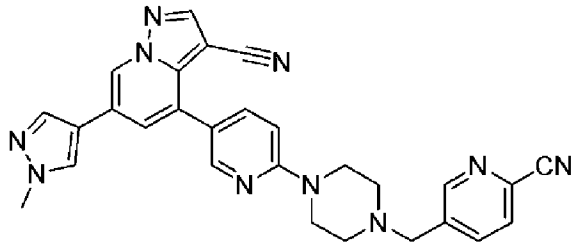
Таблица ННН

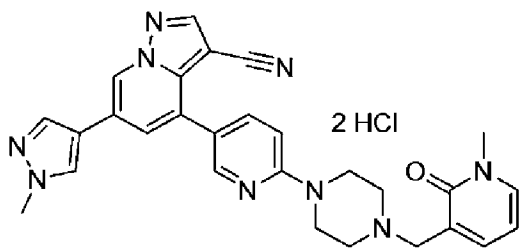
Пр. №	Структура	Химическое название	MS арсі (m/z)
668		4-(6-(4-(6-этоксипиридин-3-ил) метил) - пиперазин-1-ил) - пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] - пиридин-3-карбонитрил	520, 3 (M+H)
669		4-(6-(4-(6-изопропокси-пиридин-3-ил) - метил) пиперазин -1-ил) пиридин-3-ил) - 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	534, 3 (M+H)

670		4-(6-(4-(5,6- диметоксипириди н-3-ил) метил) - пиперазин-1- ил) -пиридин-3- ил) -6-(1-метил- 1Н-пиразол-4- ил) - пиразоло[1,5- а] -пиридин-3- карбонитрил	536,2 (M+H)
671		4-(6-(4-(2,6- диметоксипириди н-3-ил) метил) - пиперазин-1- ил) -пиридин-3- ил) -6-(1-метил- 1Н-пиразол-4- ил) - пиразоло[1,5- а] -пиридин-3- карбонитрил	536,3 (M+H)
672		4-(6-(4-(6- метокси-4- метил-пиридин- 3-ил) - метил) пиперазин -1-ил) пиридин- 3-ил) -6-(1- метил-1Н- пиразол-4- ил) пиразоло- [1,5-а] пиридин- 3-карбонитрил	520,2 (M+H)

673		4-(6-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	538, 3 (M+H)
674		6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	574, 2 (M+H)
675		4-(6-(4-(6-(диформетокси)-пиридин-3-ил)-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	542, 2 (M+H)

676		4-(6-(4-(6-метокси-5-метил-пиридин-3-ил) - метил) пиперазин -1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-a] пиридин-3-карбонитрил	520, 2 (M+H)
677		6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) - 4-(6-(4-(6-(трифторметил) - пиридин-3-ил) - метил) пиперазин -1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло-[1,5-a] пиридин-3-карбонитрил	544, 2 (M+H)
678		4-(6-(4-(6-метокси-2-метил-пиридин-3-ил) - метил) пиперазин -1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-a] пиридин-3-карбонитрил	520, 3 (M+H)

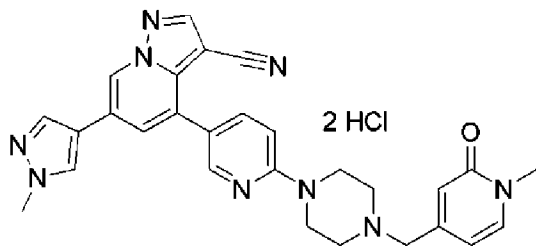
679		4-(6-(4-(6-(tertбутил) - пиридин-3-ил) - метил) пиперазин -1-ил) пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиразоло-[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил	532,3 (M+H)
680		4-(6-(4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил) пиридин-3-ил) метил) - пиперазин-1-ил) -пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] -пиридин-3-карбонитрил	534,3 (M+H)
681		4-(6-(4-(6-цианопиридин-3-ил) метил) - пиперазин-1-ил) -пиридин-3-ил) -6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5-а] -пиридин-3-карбонитрил	501,2 (M+H)



[001773] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил дигидрохлорид

[001774] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 50 мг, 0,109 ммоль) в DMF (1093 мкл) обрабатывали 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегидом (22,5 мг, 0,164 ммоль) и TEA (45,7 мкл, 0,328 ммоль). Смесь подкисляли приблизительно до pH 6 с помощью AcOH и затем перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывали NaBH_3CN (10,3 мг, 0,164 ммоль) и перемешивали в течение 2 дней при температуре окружающей среды. Полученную суспензию подогревали для растворения твердых частиц и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения вместе с примесями. Дополнительная очистка хроматографией с обращенной фазой C18 (5-45% ACN/вода с 0,1% водным раствором HCl в качестве градиентного элюента) давала очищенное названное соединение в форме дигидрохлоридной соли (11,2 мг, 19% выход). MS (apci) $m/z=506,2$ (M+H).

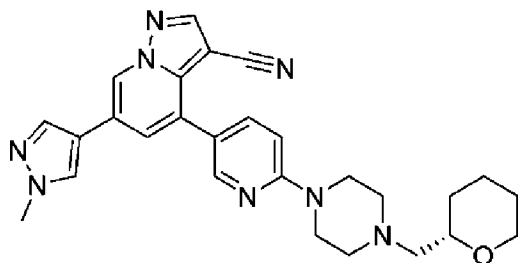
[001775] Пример 683



[001776] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[001777] Суспензию 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 50 мг, 0,109 ммоль) в DMF (1093 мкл) обрабатывали 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбальдегидом (22,5 мг, 0,164 ммоль) и TEA (45,7 мкл, 0,328 ммоль). Смесь подкисляли приблизительно до pH 6 с помощью AcOH и затем перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывали NaBH₃CN (10,3 мг, 0,164 ммоль) и перемешивали в течение 2 дней при температуре окружающей среды. Полученную суспензию подогревали для растворения твердых частиц и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-50% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением частично очищенного названного соединения. Дополнительная очистка этого частично очищенного материала хроматографией с обращенной фазой C18 (5-50% ACN/вода с 0,1% водным раствором HCl в качестве градиентного элюента) давала очищенное названное соединение в форме дигидрохлоридной соли (20,2 мг, 32% выход). MS (apci) m/z=506,2 (M+H).

[001778] Пример 684



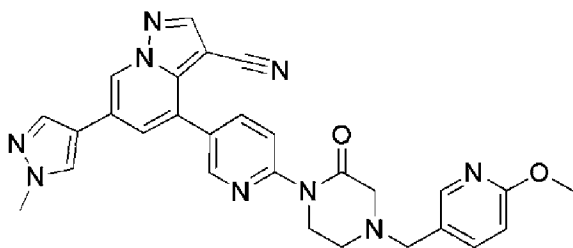
[001779] (S)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001780] Стадия 1. Получение (S)-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната. Смесь (S)-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанола (1 г, 8,61 ммоль), серы (0,276 г, 8,61 ммоль), TsCl (1,81 г, 9,47 ммоль) и KOH (0,725 г, 12,9 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали через стеклообразную фритту, споласкивая с помощью THF. Фильтрат

концентрировали под вакуумом, и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (100% DCM в качестве элюента) с получением названного соединения (1,33 г, 57% выход). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,79 (д, 2 Н), 7,33 (д, 2 Н), 3,95 (д, 2 Н), 3,91–3,96 (м, 1 Н), 3,50–3,56 (м, 1 Н), 3,34–3,40 (м, 1 Н), 2,44 (с, 3 Н), 1,82–1,86 (м, 1 Н), 1,41–1,59 (м, 4 Н), 1,22–1,31 (м, 1 Н).

[001781] Стадия 2. Получение (S)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 2; 50 мг, 0,109 ммоль), (S)-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (стадия 1; 35,5 мг, 0,131 ммоль) и TEA (76,2 мкл, 0,547 ммоль) растворяли в 1:1 DCM:DMA (2 мл). После перемешивания в течение ночи при 90°C, добавляли дополнительное количество (S)-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (стадия 1; 35,5 мг, 0,131 ммоль) и каплю TEA, и реакционную смесь перемешивали в течение еще одного дня для завершения реакции. Неочищенную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой (5–50% ACN/вода) с получением названного соединения (26,5 мг, 50% выход). MS (apci) m/z =483,2 (M+H).

[001782] Пример 685



[001783] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001784] Стадия 1. Получение третбутил 4-(5-бромпиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата. Смесь 5-бром-2-фторпиридина (0,175 мл, 1,70 ммоль), третбутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилата (0,512 г, 2,56 ммоль) и третбутоксид калия (0,287 г, 2,56

ммоль) в толуоле (17,0 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь экстрагировали с помощью EtOAc и воды. Органические экстракты промывали солевым раствором, затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток (607 мг, количественный выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001785] Стадия 2. Получение 1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-2-она. Смесь третбутил 4-(5-бромпиридин-2-ил)-3-охопиперазин-1-карбоксилата (607 мг, 1,70 ммоль) в TFA (8 мл, 1,70 ммоль) и DCM (8,52 мл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% гексаны:EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (208 мг, 48% выход). MS (apci) $m/z=258,0$ ($M+2$), с изотопным отношением брома.

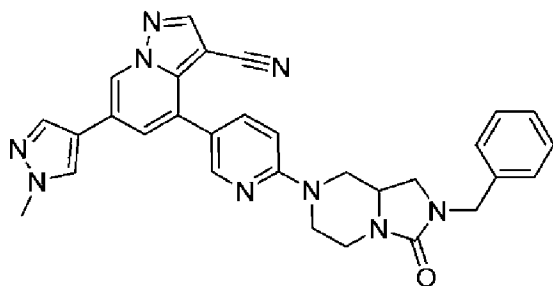
[001786] Стадия 3. Получение 1-(5-бромпиридин-2-ил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-она. Смесь 1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-2-она (208 мг, 0,812 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (0,134 г, 0,975 ммоль) в DCE (8,12 мл) перемешивали в течение 10 минут при температуре окружающей среды, и затем добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (0,344 г, 1,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 часов при температуре окружающей среды, затем экстрагировали с помощью DCM и воды. Водные экстракты повторно экстрагировали дополнительным количеством DCM. Объединенные DCM экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc:гексаны в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (274 мг, 89% выход). MS (apci) $m/z=377,0$ ($M+$), 379,1 ($M+2$), с изотопным отношением брома.

[001787] Стадия 4. Получение 4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-2-она. Смесь 1-(5-бромпиридин-2-ил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-2-она (274 мг, 0,726

ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксaborолана) (738 мг, 2,91 ммоль), KOAc (143 мг, 1,45 ммоль) и PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (59,3 мг, 0,0726 ммоль) в диоксане (7,26 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь фильтровали через GF/F бумагу. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% гексаны:EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (60 мг, 20% выход). MS (apci) m/z=425,2 (M+H).

[001788] Стадия 5. Получение 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2-охопиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P5; 45 мг, 0,12 ммоль) 4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-2-она (62 мг, 0,15 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5,6 мг, 0,0061 ммоль), X-Phos (12 мг, 0,024 ммоль) и 2 М водного раствора Na₂CO₃ (0,15 мл, 0,303 ммоль) в диоксане (0,61 мл) дегазировали, пропуская Ar в течение 5 минут. Смесь перемешивали в течение 3 часов при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь фильтровали через GF/F бумагу и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN/вода, содержащая 0,1% TFA) с получением названного соединения в форме TFA соли (27 мг). TFA соль распределяли между DCM и насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (20,4 мг, 32% выход). MS (apci) m/z=520,2 (M+H).

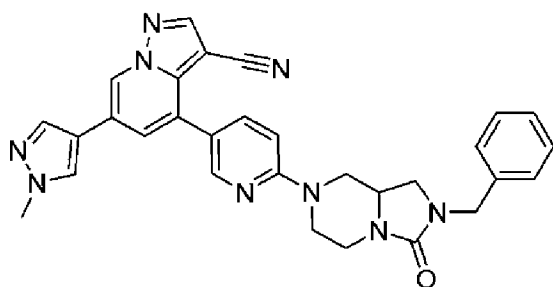
[001789] Пример 686



[001790] 4-(6-(2-бензил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1Н)-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001791] В сосуде для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения, при комнатной температуре смесь 4-(6-Фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения Р6; 30 мг, 0,094 ммоль) и 2-бензилгексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-3(2Н)-она (44 мг, 0,19 ммоль) в DMSO (471 мкл) подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 28 часов при 150°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (5-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (8,1 мг, 15% выход). MS (apci) m/z=530,2 (M+H).

[001792] Пример 687



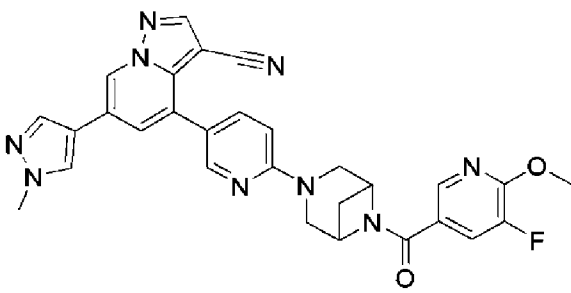
[001793] 4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

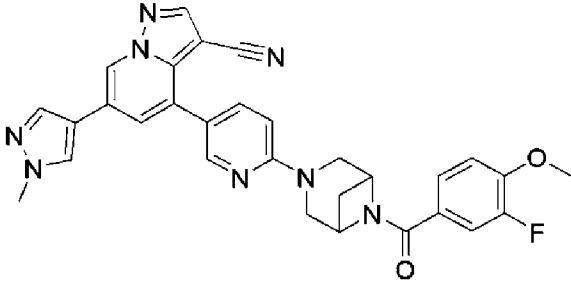
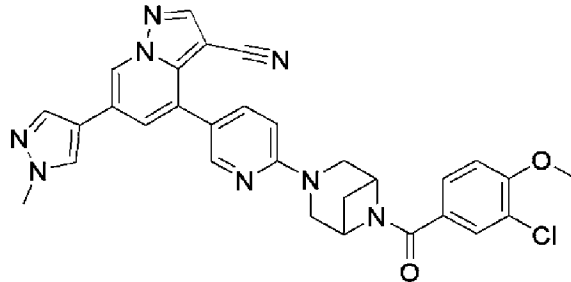
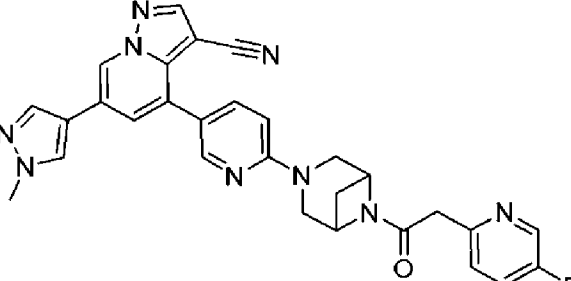
[001794] При температуре окружающей среды, смесь 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 486; 21 мг, 0,053 ммоль), 2-метокси-5-пиридинкарбоновой кислоты (12,2

мг, 0,0795 ммоль) и НАТУ (22,2 мг, 0,0583 ммоль) в DCM (530 мкл) обрабатывали DIEA (46,3 мкл, 0,265 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN/вода, содержащая 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль распределяли между DCM и насыщенным водным раствором NaHCO₃. DCM экстракты сохраняли, а водные экстракты повторно экстрагировали с помощью DCM. DCM экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (19,1 мг, 68% выход). MS (apci) m/z=532,2 (M+H).

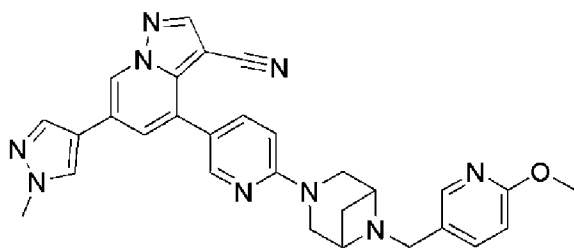
[001795] Соединения в таблице III получали, очищали и превращали в форму свободного основания таким же образом, как это описано для синтеза в примере 687, заменяя 2-метокси-5-пиридинкарбоновую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту, используемую в качестве исходного материала. Ход реакции в каждом примере контролировали методом LCMS, и, в случае необходимости, корректировали время проведения реакций.

Таблица III

Пр. №	Структура	Химическое название	MS apci (m/z)
688		4-(6-(6-(5-фтор-6-метокси-никотиноил)-3,6-диазабицикло-[3,1,1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	550,2 (M+H)

689		4-(6-(6-(3-фтор-4-метокси-бензоил)-3,6-диазабицикло-[3,1,1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	549, 2 (M+H)
690		4-(6-(6-(3-хлор-4-метокси-бензоил)-3,6-диазабицикло-[3,1,1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	565, 2 (M+H)
691		4-(6-(6-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)-3,6-диазабицикло-[3,1,1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	534, 2 (M+H)

[001796] Пример 692



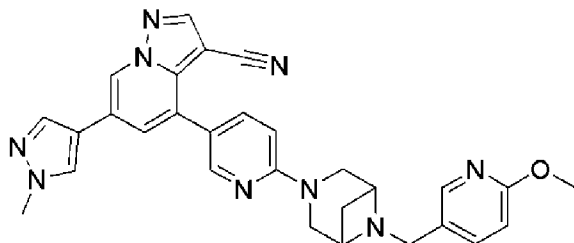
[001797] 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001798] Стадия 1. Получение 4-(6-(3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида. Раствор 4-(6-Фторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P6; 0,10 г, 0,31 ммоль) в DMSO (5 мл) обрабатывали третбутил 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилатом (69 мг, 0,35 ммоль) и K₂CO₃ (0,22 г, 1,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C, затем вводили дополнительное количество третбутил 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (70 мг, 0,36 ммоль) и K₂CO₃ (0,1 г, 0,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 часов при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом. Выделенные твердые вещества растворяли в DCM (2,5 мл), обрабатывали 5M HCl в iPrOH, (0,3 мл) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрирование реакционную смесь под вакуумом давало названное соединение в форме дигидрохлоридной соли, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (133,7 мг, 89% выход). MS (apci) m/z=397,2 (M+H).

[001799] Стадия 2. Получение 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-

6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (стадия 1; 26 мг, 0,055 ммоль) в DMA (1 мл) обрабатывали TEA (23,2 мкл, 0,166 ммоль), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (17,6 мг, 0,0831 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегидом (11,4 мг, 0,0831 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре, затем гасили водой. Смесь экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (20-80% ACN/вода в качестве градиента) с получением названного соединения (5,3 мг, 19% выход). MS (apci) $m/z=518,2$ (M+H).

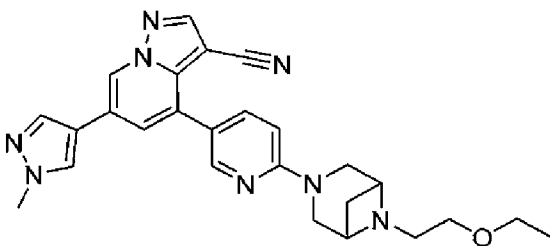
[001800] Пример 693



[001801] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(6-(пиридин-2-ил-метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001802] В соответствии с методом, аналогичным методу, который использовали на стадии 2 для получения и очистки соединения в примере 692, заменяя 6-метоксиникотинальдегид на пиколинальдегид, выделяли в чистом виде названное соединение (7,4 мг, 26% выход). MS (apci) $m/z=488,2$ (M+H).

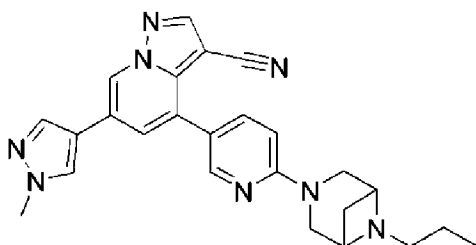
[001803] Пример 694



[001804] 4-(6-(6-(2-этоксипропил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001805] Раствор 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 692, стадия 1; 20 мг, 0,0426 ммоль) в DMA (500 мкл) обрабатывали TEA (59,4 мкл, 0,426 ммоль) и 1-бром-2-этоксиэтаном (16,1 мкл, 0,128 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C, затем охлаждали до температуры окружающей среды и непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (20-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2 мг, 10% выход). MS (apci) m/z=469,2 (M+H).

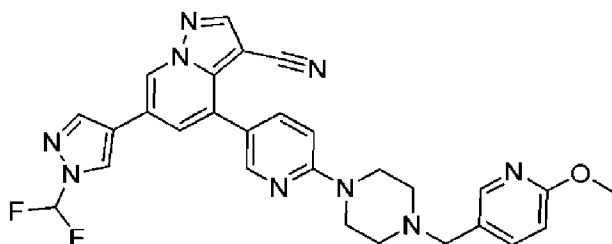
[001806] Пример 695



[001807] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(6-пропил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001808] Раствор 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 692, стадия 1; 20 мг, 0,0426 ммоль) в DMA (500 мкл) обрабатывали TEA (5,94 мкл, 0,0426 ммоль) и 1-йодпропаном (7,24 мг, 0,0426 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (20-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2 мг, 10% выход). MS (apci) m/z=439,2 (M+H).

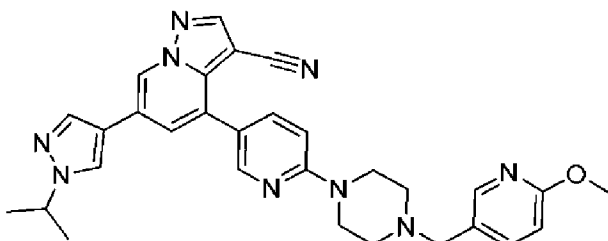
[001809] Пример 696



[001810] 6-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил) метил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001811] Раствор 6-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 266; 21 мг, 0,043 ммоль) в DMA (0,5 мл) обрабатывали TEA (17,8 мкл, 0,128 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{ВН}$ (16,8 мг, 0,0638 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегидом (7 мг, 0,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем вводили дополнительное количество TEA (20 мкл, 0,144 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{ВН}$ (10 мг, 0,038 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (7,01 мг, 0,0511 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 дней и затем гасили водой/ CHCl_3 . Гашеную смесь экстрагировали с помощью CHCl_3 в PS фритте, и объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (20-80% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (6,9 мг, 30% выход). MS (apci) $m/z=519,2$ (M+N).

[001812] Пример 697



[001813] 6-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил) метил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001814] Стадия 1. Получение 1-амино-3,5-дибромпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната. К раствору О-(мезитил-сульфонил)гидроксиламина (промежуточного соединения R1; 409 г, 1,90 моль) в DCM (2 л) добавляли раствор 3,5-дибромпиридина (320 г, 1,35 моль) в DCM (2,5 л) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при этой температуре, затем добавляли эфир (5 л) при 0-5°C. Суспензию фильтровали, и осадок

на фильтре промывали с помощью Et₂O (4 л) с получением названного продукта (500 г, 82% выход), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительных очисток. ¹H ЯМР (d⁶-DMSO) δ 9,11 (с, 2H), 8,92 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 6,75 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

[001815] Стадия 2. Получение 4,6-дибромпиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила. К смеси 1-амино-3,5-дибромпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (40 г, 88,5 ммоль) в диоксане (400 мл) добавляли акрилонитрил (10,72 г, 202 ммоль) и DIEA (14,8 г, 11,5 ммоль), затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (41,8 г, 184 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду (1,6 л), фильтровали, и полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (элюент=EtOAc/петролейный эфир 1:2) с получением названного продукта в виде белого твердого вещества (13,8 г, 52% выход). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,69 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 7,73 (д, J=1,4 Гц, 1 H).

[001816] Стадия 3. Получение 1-((6-метоксипиридин-3-ил)-метил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиридин-2-ил)пиперазина. Холодный (0°C) раствор 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (20,00 г, 69,16 ммоль), 6-метоксиникотинальдегида (10,43 г, 76,08 ммоль) и уксусной кислоты (0,40 мл, 6,916 ммоль) в безводном DCM (350 мл) обрабатывали NaBH(OAc)₃ (21,99 г, 103,7 ммоль), добавляя 2 порциями приблизительно в течение 1 минуты каждую. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь гасили путем добавления силикагеля (40 г) и целита® (40 г). Гашеную смесь перемешивали в течение 5 минут при температуре окружающей среды, затем вводили активированный уголь (20 г). После перемешивания в течение 10 минут при температуре окружающей среды, смесь фильтровали через слой силикагеля (100 г), покрытый целитом®, и слой споласкивали раствором 70% ацетона в DCM (5×250 мл).

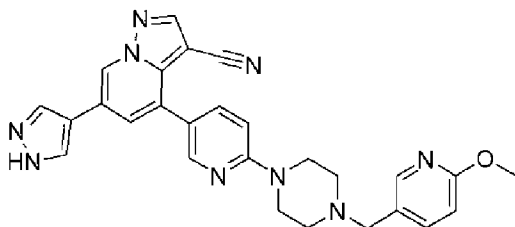
Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток разбавляли гептаном (80 мл), и раствор медленно обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (300 мл). Двухфазную суспензию охлаждали на ледяной бане до внутренней температуры 10°C , и затем фильтровали под вакуумом, споласкивая осадок на фильтре минимальным количеством холодной воды и холодного гептана. Осадок на фильтре растворяли в МТВЕ, концентрировали под вакуумом, и сушили в вакуумном шкафу с получением очищенного названного соединения (20,66 г, 73% выход). MS (apci) $m/z=411,2$ (M+H).

[001817] Стадия 4. Получение 6-бром-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь 4,6-дибромпиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (55 мг, 0,18 ммоль), 1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (67 мг, 0,16 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,3 мг, 0,0046 ммоль) и 2 М водного раствора Na_2CO_3 (15 мкл, 135 ммоль) в DMF (1,8 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C . После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (1-10% DCM:MeOH в качестве элюента) с получением названного соединения (79 мг, 86% выход). MS (apci) $m/z=505,1$ (M+1). Анализ методом ^1H ЯМР показывал селективность 7:1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8,68 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,74 (д, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,65 (т, 4H), 3,49 (с, 2H), 2,55 (т, 4H).

[001818] Стадия 5. Получение 6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь 6-бром-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (24 мг, 0,0476 ммоль), 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразола (13,5 мг, 0,0571 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,37 мг, 0,00119 ммоль) и 2 М водного раствора Na_2CO_3 (59,5 мкл, 0,119 ммоль) в диоксане (476 мкл) перемешивали в течение ночи

при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% вода/ACN с 1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль распределяли между DCM и насыщенным водным раствором NaHCO₃. После повторной экстракции водного слоя с помощью DCM, объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (15,7 мг, 62% выход). MS (apci) m/z=534,4 (M+H).

[001819] Пример 698



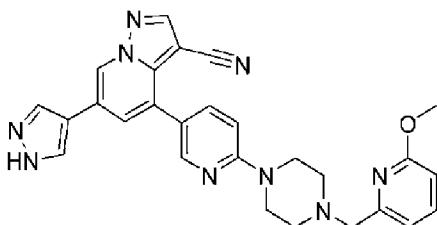
[001820] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001821] Стадия 1. Получение 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата). Раствор 6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 590; 250 мг, 0,510 ммоль) в TFA (10,2 мл, 5,10 ммоль) перемешивали в течение ночи при 65°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (288 мг, 94% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или анализа.

[001822] Стадия 2. Получение 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата) (288 мг, 0,481 ммоль) в осушенном DMA (3 мл) обрабатывали TEA (213 мкл, 1,53 ммоль),

Me₄N(AsO)₃BH (201 мг, 0,765 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегидом (84,0 мг, 0,612 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили водой и CHCl₃. Смесь экстрагировали с помощью CHCl₃, и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток сначала очищали хроматографией с обращенной фазой C18, используя 15-50% ACN/вода с 1% HCl в качестве градиентного элюента, и затем очищали хроматографией с обращенной фазой C18, используя 5-50 ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента, с получением названного соединения (40 мг, 16% выход). MS (apci) m/z=492,2 (M+H).

[001823] Пример 699

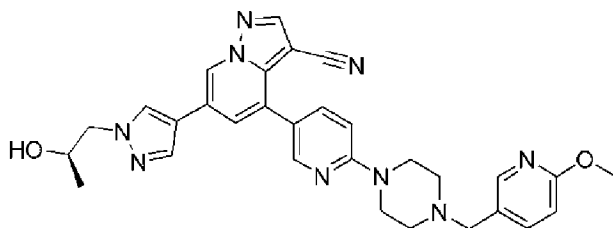


[001824] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001825] При комнатной температуре раствор 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата) (пример 698, стадия 1; 6 мг, 0,0162 ммоль) в осушенном DMA (900 мкл) обрабатывали последовательно TEA (22,6 мкл, 0,162 ммоль) и 2-(бромметил)-6-метоксипиридином (9,82 мг, 0,0486 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем вводили дополнительное количество TEA (1 мкл, 0,01 ммоль) и 2-(бромметил)-6-метоксипиридина (2 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока анализ методом LCMS не указывал, что реакция закончилась. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (15-80% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (2,5 мг, 51% выход). MS (apci) m/z=492,2

(M+H) .

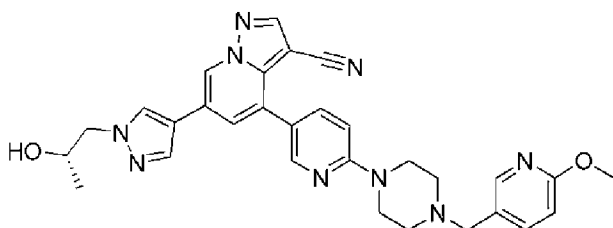
[001826] Пример 700



[001827] (R)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001828] Раствор 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 698; стадия 2; 18 мг, 0,0366 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (1 мл) обрабатывали последовательно Cs_2CO_3 (40 мг, 0,123 ммоль) и (R)-2-метилоксираном (7,7 мкл, 0,110 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 часов при 75°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь фильтровали для удаления неорганического материала (Cs_2CO_3), и фильтрат непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (10-80% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (13 мг, 65% выход). MS (apci) $m/z=550,3$ (M+H) .

[001829] Пример 701

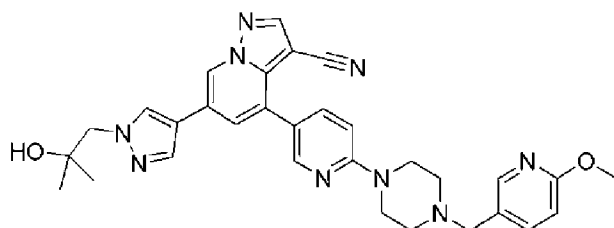


[001830] (S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001831] Раствор 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 698; стадия 2; 23 мг, 0,0468 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (500 мкл) обрабатывали последовательно

Cs_2CO_3 (45,7 мг, 0,140 ммоль) и (S)-2-метилоксираном (8,2 мг, 0,140 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 75°C и контролировали завершение реакции методом LCMS. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли с помощью DCM и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Двухфазную смесь экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (10-70% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (14,6 мг, 57% выход). MS (apci) $m/z=550,3$ (M+H).

[001832] Пример 702

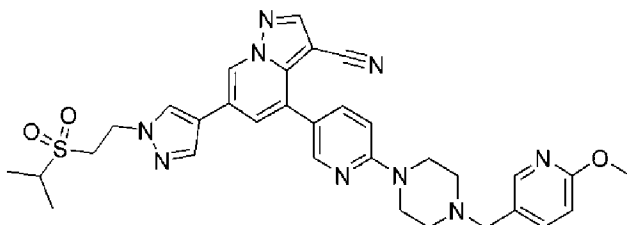


[001833] 6-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001834] Раствор 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 698; стадия 2; 11,8 мг, 0,02401 ммоль) в осушенном DMA (500 мкл) обрабатывали последовательно Cs_2CO_3 (78,2 мг, 0,240 ммоль) и 1-хлор-2-метилпропан-2-олом (12,3 мкл, 0,110 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем вводили дополнительное количество 1-хлор-2-метилпропан-2-ола (12 мкл, 0,110 ммоль). После перемешивания в течение 24 часов при температуре окружающей среды, вводили дополнительное количество 1-хлор-2-метилпропан-2-ола (12,3 мкл, 0,110 ммоль), и завершение реакции контролировали методом LCMS. После завершения реакции, реакционную смесь гасили водой/ CHCl_3 , и двухфазную смесь экстрагировали с помощью CHCl_3 в PS фритте. Объединенные

органические экстракты концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (15–80% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (1,9 мг, 14% выход). MS (apci) $m/z=564,3$ (M+H).

[001835] Пример 703



[001836] 6-(1-(2-(изопропилсульфонил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

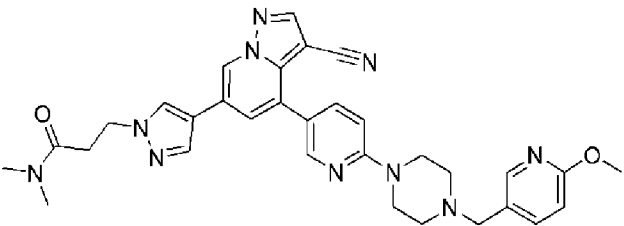
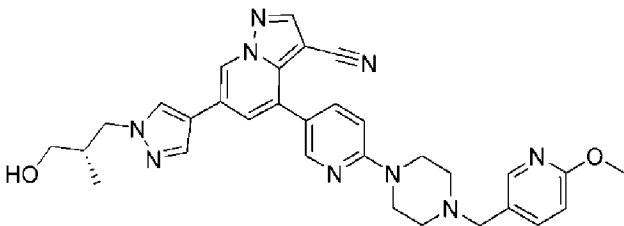
[001837] Раствор 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 698; стадия 2; 23 мг, 0,047 ммоль) в осушенном DMA (500 мкл) обрабатывали последовательно Cs₂CO₃ (91 мг, 0,28 ммоль) и 2-((2-хлорэтил)сульфонил)пропаном (24 мг, 0,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли CHCl₃ и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Полученную двухфазную смесь экстрагировали с помощью CHCl₃ в PS фритте. Объединенные органические экстракты затем концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (10–70% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (14 мг, 48% выход). MS (apci) $m/z=626,3$ (M+H).

[001838] Соединения в таблице JJJ получали, используя метод, аналогичный методу, который описан для синтеза в примере 703, заменяя 2-((2-хлорэтил)сульфонил)пропан на соответствующий алкилгалогенид, используемый в качестве исходного материала, и используя температуры в диапазоне 60°C–75°C. Ход реакций в каждом примере контролировали методом LCMS, и, в случае необходимости,

корректировали время проведения реакций. После завершения, реакции останавливали, используя CHCl_3 и или воду, или насыщенный водный раствор NH_4Cl , затем выделяли и очищали соединения, используя метод, аналогичный методу, который описан в примере 703, используя соответствующий градиентный элюент при хроматографической очистке с обращенной фазой C18.

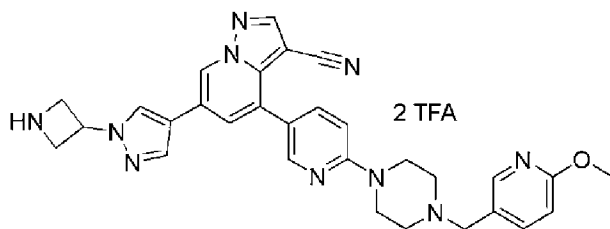
Таблица JJJ

Пр. №	Структура	Химическое название	MS арсі (m/z)
704		6-(1-(2-изо- пропоксиэтил) - 1H-пиразол-4- ил) -4-(6-(4-(6- метокси-пиридин- 3-ил) - метил) пиперазин- 1-ил) пиридин-3- ил) пиазоло- [1,5-а] пиридин- 3-карбонитрил	578, 4 (M+H)
705		4-(6-(4-(6- метоксипиридин- 3-ил) метил) - пиперазин-1- ил) пиридин-3- ил) -6-(1- (тетрагидро-2H- пиран-4-ил) -1H- пиразол-4-ил) - пиразоло[1,5- а] пиридин-3- карбонитрил	576, 4 (M+H)

706		3-(4-(3-циано-4-(6-(4-(6-метокси-пиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилпропанамид	591,3 (M+H)
707		(R)-6-(1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(6-метокси-пиридин-3-ил)-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	564,3 (M+H)

708		(S)-6-(1-(3- гидрокси-2- метилпропил)-1H- пиразол-4-ил)-4- (6-(4-(6- метокси-пиридин- 3-ил)- метил)пиперазин- 1-ил)пиридин-3- ил)пиразоло- [1,5-a]пиридин- 3-карбонитрил	564,3 (M+H)
709		6-(1-(2- метоксипропил)- 1H-пиразол-4- ил)-4-(6-(4-(6- метокси-пиридин- 3-ил)- метил)пиперазин- 1-ил)пиридин-3- ил)пиразоло- [1,5-a]пиридин- 3-карбонитрил	564,3 (M+H)
710		2-(4-(3-циано-4- (6-(4-(6- метоксипиридин- 3-ил)метил)- пиперазин-1- ил)пиридин-3- ил)пиразоло- [1,5-a]пиридин- 6-ил)-1H- пиразол-1-ил)- N,N-диметил- ацетамид	577,3 (M+H)

[001839] Пример 711



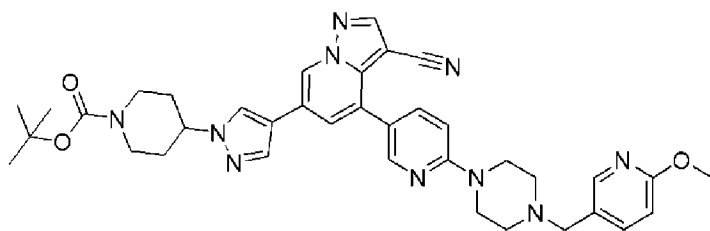
[001840] 6-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил бис(2,2,2-трифторацетат)

[001841] Стадия 1. Получение третбутил 3-(4-(3-циано-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата. Раствор 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 698; стадия 2; 60 мг, 0,12 ммоль) в DMA (1 мл) обрабатывали последовательно Cs₂CO₃ (240 мг, 0,73 ммоль) и третбутил 3-йодазетидин-1-карбоксилатом (100 мг, 0,370 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакцию смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NH₄Cl. Полученную двухфазную смесь экстрагировали с помощью CHCl₃. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH/EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (70 мг, 89% выход). MS (apci) m/z=647,3 (M+H).

[001842] Стадия 2. Получение 6-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил бис(2,2,2-трифторацетат). Суспензию третбутил 3-(4-(3-циано-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (стадия 1; 70 мг, 0,11 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали 5 M HCl в iPrOH (110 мкл, 0,54 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь

солюбилизировали, используя 1 М водный раствор HCl, и доводили величину pH до 7, используя 1 М водный раствор NaOH. Двухфазную смесь экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (4,4 мг, 7% выход). MS (apci) m/z=547,3 (M+H).

[001843] Пример 712

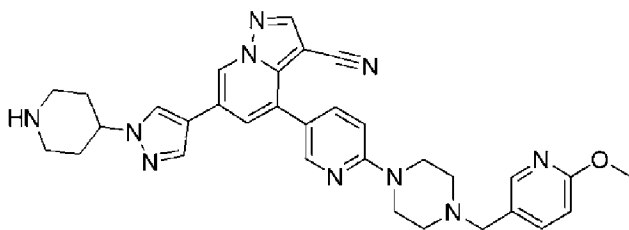


[001844] третбутил 4-(4-(3-циано-4-(6-(4-(6-метокси-пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[001845] Смесь 4-(6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (пример 698; стадия 2; 0,070 г, 0,142 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,199 г, 0,610 ммоль) в DMA (1 мл) обрабатывали последовательно третбутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилатом (113 мг, 0,427 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C, затем вводили дополнительное количество Cs₂CO₃ (278 мг, 0,142 ммоль) и третбутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (38 мг, 0,142 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 75°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Полученную двухфазную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/EtOAc в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (113

мг, количественный выход). MS (apci) $m/z=675,3$ (M+H).

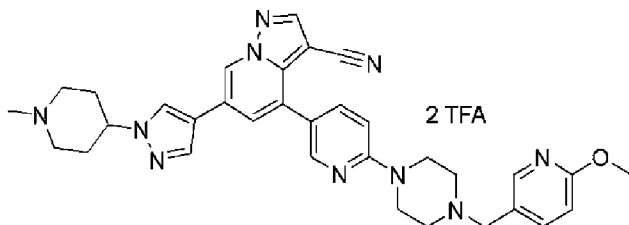
[001846] Пример 713



[001847] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001848] Раствор третбутил 4-(4-(3-циано-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 712; 113 мг, 0,167 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали 5 M HCl в iPrOH (200 мкл, 0,837 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды, затем концентрировали под вакуумом. Остаток солюбилизировали, используя 1 M водный раствор HCl, и затем обрабатывали 1 M водным раствором NaOH. Полученную суспензию концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (10-70% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (42,3 мг, 52% выход). MS (apci) $m/z=575,3$ (M+H).

[001849] Пример 714

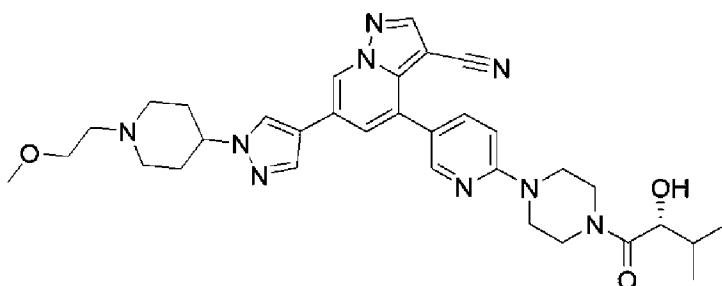


[001850] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил бис(2,2,2-трифторацетат)

[001851] Раствор третбутил 4-(4-(3-циано-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

(пример 712; 8 мг, 0,01 ммоль) в муравьиной кислоте (89,4 мкл, 2,37 ммоль) и формальдегиде (35,6 мкл, 0,474 ммоль) герметизировали и перемешивали в течение 4 часов при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь концентрировали под вакуумом затем очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения в форме бис-TFA соли (3,8 мг, 54% выход). MS (apci) $m/z=589,3$ (M+H).

[001852] Пример 715



[001853] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001854] Стадия 1. Получение 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидина гидрохлорида. Холодную (0°C) TFA (2 мл) добавляли к третбутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (1,5 г, 4,0 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали под вакуумом, и полученный остаток обрабатывали 4N HCl в диоксане (5 мл). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, подвергали азеотропной перегонке с ACN и затем сушили под глубоким вакуумом с получением очищенного названного соединения (1,7 г, количественный выход). MS (apci) $m/z=278,2$ (M+H).

[001855] Стадия 2. Получение 1-(2-метоксиэтил)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-пиперидин. При температуре окружающей среды, раствор 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-пиперидина гидрохлорида (стадия 1; 1,5 г, 4,8 ммоль) в DMF (19

мл) обрабатывали последовательно K_2CO_3 (2,3 г, 17 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтаном (1,1 мл, 12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 70°C, затем в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток суспендировали в 5% iPrOH/ DCM (100 мл) и перемешивали в течение 5-10 минут при температуре окружающей среды. Смесь фильтровали через GF/F бумагу, и фильтрат концентрировали и сушили под вакуумом. Полученный остаток растирали с гексанами (5 мл) с получением названного соединения (2,43 г, количественный выход). MS (apci) m/z=336,2 (M+H).

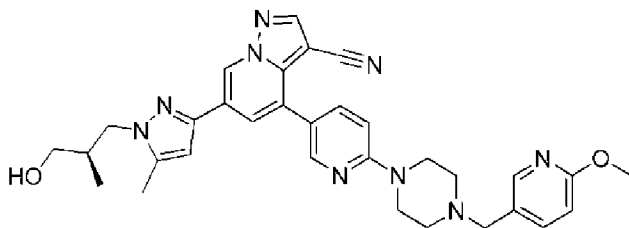
[001856] Стадия 3. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. В толстостенной пробирке, смесь третбутил 4-(5-(3-циано-6-((трифторметил)сульфонил)окси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточного соединения P14; 100 мг, 0,181 ммоль), 1-(2-метоксиэтил)-4-(4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидина (60,7 мг, 0,181 ммоль), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (9,37 мг, 0,00905 ммоль), XPhos (17,3 мг, 0,0362 ммоль) и $K_2CO_3(s)$ (75,0 мг, 0,543 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (1,81 мл) продували в течение 5 минут газообразным N_2 , и толстостенную пробирку герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли раствором 5% iPrOH/ DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки. MS (apci) m/z=611,9, 612,8 (M+H).

[001857] Стадия 4. Получение 6-(1-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида. При комнатной температуре раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-

ил) пиаэоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилата в TFA (2 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-80% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения в форме TFA соли. TFA соль суспендировали в DCM (1 мл), содержащем несколько капель MeOH, затем обрабатывали 4 N HCl в диоксане (2 мл). Полученную смесь концентрировали и сушили под вакуумом с получением очищенного названного соединения в форме дигидрохлоридной соли (45 мг, 43% выход). MS (apci) m/z=511,9 (M+H).

[001858] Стадия 5. Получение (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(1-(1-(2-метокси-этил) пиперидин-4-ил)-1H-пиаэол-4-ил) пиаэоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрил. Раствор 6-(1-(1-(2-метоксиэтил) пиперидин-4-ил)-1H-пиаэол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиаэоло [1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (31 мг, 0,053 ммоль) в DMF (1,1 мл) обрабатывали D-альфа-гидроксиизовалериановой кислотой (7,5 мг, 0,064 ммоль), HATU (24,2 мг, 0,0636 ммоль) и DIEA (46,2 мкл, 0,265 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли 5% MeOH/DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (8% MeOH/DCM с 2% водным раствором NH₄OH в качестве элюента) с получением очищенного названного соединения (20 мг, 62% выход). MS (apci) m/z=611,9, 612,9 (M+1).

[001859] Пример 716

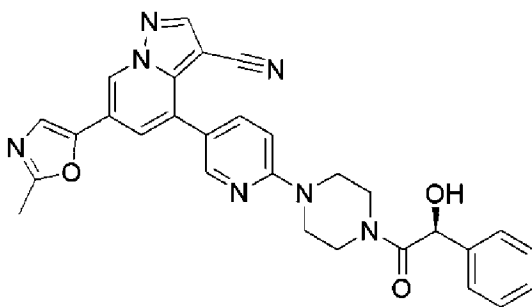


[001860] (R)-6-(1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-

пиразол-3-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001861] Смесь 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 636; 8 мг, 0,0158 ммоль), (S)-3-бром-2-метилпропан-1-ола (2,91 мг, 0,0190 ммоль) и Cs₂CO₃ (25,8 мг, 0,0791 ммоль) в DMA (200 мкл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем очищали непосредственно хроматографией с обращенной фазой C18 (0-60% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (3,3 мг, 36% выход). MS (apci) m/z=578,3 (M+H).

[001862] Пример 717

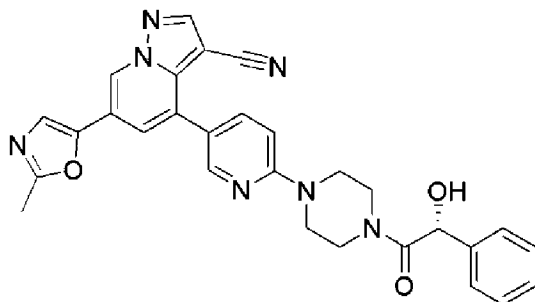


[001863] (S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001864] Раствор 6-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 624; 21,3 мг, 0,0465 ммоль) в осушенном DMF (500 мкл) обрабатывали последовательно DIEA (24,3 мкл, 0,139 ммоль), NATU (26,5 мг, 0,0697 ммоль) и (S)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислотой (10,6 мг, 0,0697 ммоль). Полученный раствор перемешивали 4 дня при температуре окружающей среды, в течение этого времени добавляли дополнительные количества DIEA, NATU и (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (1 эквивалент/день каждого, суммарно 3 дополнительных эквивалента каждого реагента) с целью ускорения завершения реакции. Реакционную смесь гасили водой/CHCl₃, и полученную двухфазную смесь экстрагировали с помощью CHCl₃ PS фритте. Объединенные органические экстракты

концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (25-80% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2,3 мг, 10% выход). MS (apci) $m/z=520,2$ (M+H).

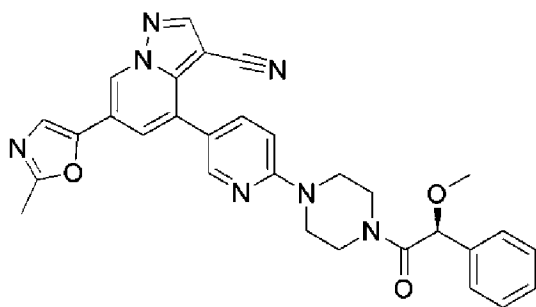
[001865] Пример 718



[001866] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001867] В соответствии с методом, аналогичным методу, который использовали на стадии 2 для получения и очистки соединения в примере 717, заменяя (S)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту на (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту, выделяли в чистом виде названное соединение (2,6 мг, 11% выход). MS (apci) $m/z=520,2$ (M+H).

[001868] Пример 719

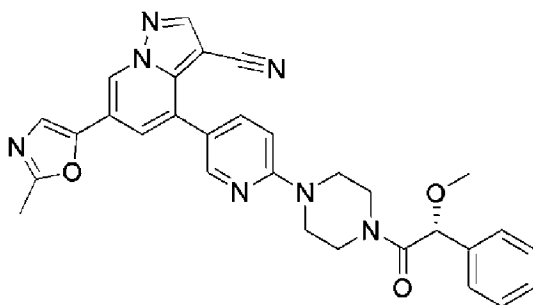


[001869] (S)-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001870] В соответствии с методом, аналогичным методу, который использовали на стадии 2 для получения и очистки соединения в примере 717, заменяя (S)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту на (S)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту, опуская добавление дополнительных количеств реагентов и используя

безводный Na_2SO_4 вместо PS фритты в качестве осушителя, выделяли в чистом виде названное соединение (6,3 мг, 32% выход). MS (apci) $m/z=534,2$ (M+H).

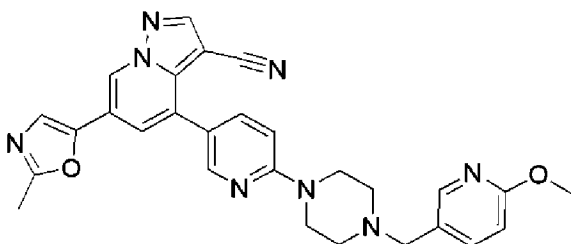
[001871] Пример 720



[001872] (R)-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001873] В соответствии с методом, аналогичным методу, который использовали на стадии 2 для получения и очистки соединения в примере 717, заменяя (S)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту на (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту, и опуская добавление дополнительных количеств реагентов, выделяли в чистом виде названное соединение (4,3 мг, 18% выход). MS (apci) $m/z=534,2$ (M+H).

[001874] Пример 721

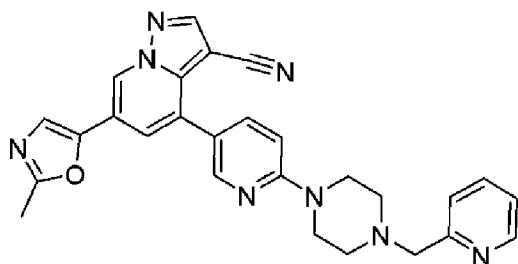


[001875] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилоксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001876] Раствор 6-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 624 ; 20,1 мг, 0,0439 ммоль) в осушенном DMA (500 мкл) обрабатывали TEA (18,3 мкл, 0,132 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (17,3 мг, 0,0658 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегидом (9,02 мг, 0,0658 ммоль). Полученную смесь перемешивали при

температуре окружающей среды в течение 5 часов, затем вводили дополнительное количество ТЕА (6,1 мкл, 0,044 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{ВН}$ (11,5 мг, 0,044 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (6,01 мг, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем обрабатывали дополнительным количеством ТЕА и 6-метоксиникотинальдегида (20 мкл каждого). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 дней, затем гасили водой/ CHCl_3 . Гашеную смесь экстрагировали с помощью CHCl_3 в PS фритте, и объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (15-80% АСН/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2,7 мг, 12% выход). MS (apci) $m/z=506,8$ (M+H).

[001877] Пример 722

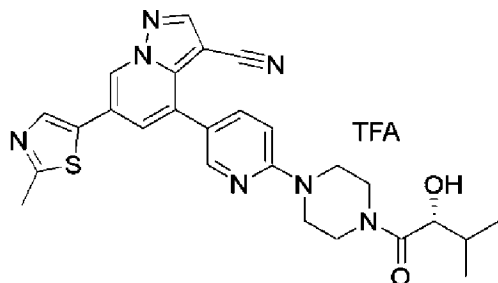


[001878] 6-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-ил-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001879] Раствор 6-(2-метилоксазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 624 ; 21,7 мг, 0,0473 ммоль) в осушенном DMA (500 мкл) обрабатывали последовательно ТЕА (19,8 мкл, 0,142 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{ВН}$ (18,7 мг, 0,071 ммоль) и пиколинальдегидом (6,8 мкл, 0,071 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 часов, затем вводили дополнительное количество ТЕА (6,6 мкл, 0,048 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{ВН}$ (12,5 мг, 0,047 ммоль) и пиколинальдегида (4,5 мкл, 0,047 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем гасили водой/ CHCl_3 . Гашеную смесь экстрагировали с помощью CHCl_3 в PS фритте, и объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом. Неочищенный

остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (15-90% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (4,4 мг, 20% выход). MS (apci) $m/z=477,2$ (M+H).

[001880] Пример 723



[001881] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат

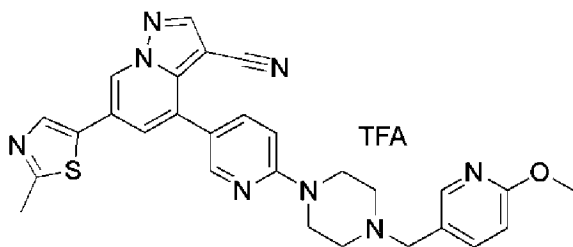
[001882] Стадия 1. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-(2-метилтиазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилат. В толстостенной пробирке, смесь третбутил 4-(5-(3-циано-6-((трифторметил)сульфонил)окси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточного соединения P14; 100 мг, 0,181 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (48,9 мг, 0,217 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (9,37 мг, 0,00905 ммоль), XPhos (17,3 мг, 0,0362 ммоль) и K_2CO_3 (75,0 мг, 0,543 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (1,81 мл) продували в течение 5 минут газообразным N_2 . Сосуд герметизировали, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (2-40% ацетон/DCM в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (80 мг, 88% выход). MS (apci) $m/z=502,2$ (M+H).

[001883] Стадия 2. Получение 6-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида. Раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-

(2-метилтиазол-5-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-4-ил) пиридин-2-ил) – пиперазин-1-карбоксилата (78 г, 156 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды и затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM (1 мл) и растирали с 4 N HCl (2 мл) в диоксане. Полученную суспензию перемешивали в течение 10 минут при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали под вакуумом, подвергали азеотропной отгонке с ACN с получением очищенного названного соединения в форме дигидрохлоридной соли, которое использовали далее без дополнительной очистки. MS (apci) m/z=402,1 (M+H).

[001884] Стадия 3. Получение (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(2-метилтиазол-5-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата. Раствор 6-(2-метилтиазол-5-ил) -4-(6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (42 мг, 0,0885 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали DIEA (61,7 мкл, 0,354 ммоль), D-альфа-гидроксиизовалериановой кислотой (12,5 мг, 0,106 ммоль) и NATU (40,4 мг, 0,106 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения в форме бистрифторацетатной соли (15 мг, 28% выход). MS (apci) m/z=502,2 (M+H).

[001885] Пример 724



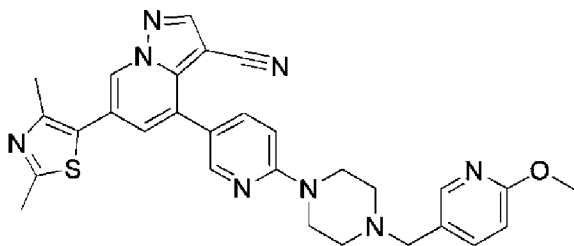
[001886] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил) метил) пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -6-(2-метилтиазол-5-ил) пиразоло [1,5-а] пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат

[001887] Стадия 1. Получение 6-(2-метилтиазол-5-ил) -4-(6-

(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. Раствор 6-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 723, стадия 2; 37 мг, 0,0780 ммоль) в MeOH (7,8 мл) и воде (2 мл), содержащей несколько капель AcOH, экстрагировали с помощью 5% iPrOH/DCM (30 мл). Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Нейтрализованную органическую фазу затем сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения в форме свободного основания (28 мг, 90% извлечение). MS (apci) m/z=502,2 (M+H).

[001888] Стадия 2. Получение 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата. Раствор 6-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (28,0 мг, 0,0697 ммоль) в MeOH (2,0 мл) обрабатывали последовательно 6-метоксиникотинальдегидом (19,1 мг, 0,139 ммоль), NaBH(AcO)₃ (41 мг, 0,209 ммоль) и 2-3 каплями AcOH. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. В смеси оставалось приблизительно 60% непрореагировавшего исходного материала. Поэтому, добавляли дополнительное количество уксусной кислоты (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 часов, но это не позволяло довести реакцию до завершения. Поэтому, смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток ресуспендировали в DCM (10 мл) и повторно обрабатывали 6-метоксиникотинальдегидом (30,7 мг, 0,224 ммоль), NaBH(AcO)₃ (65,8 мг, 0,336 ммоль) и AcOH (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 36 часов при температуре окружающей среды и затем гасили водой. Гашеную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме монотрифторацетатной соли (12,7 мг, 12% выход). MS (apci) m/z=523,2 (M+H).

[001889] Пример 725



[001890] 6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-4-(6-(4-((6-метокси-пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрил

[001891] Стадия 1. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. В толстостенной пробирке, смесь третбутил 4-(5-(3-циано-6-((трифторметил)сульфонил)окси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточного соединения P14; 50 мг, 0,0905 ммоль), 2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (26,0 мг, 0,109 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (4,68 мг, 0,00452 ммоль), XPhos (8,63 мг, 0,0181 ммоль) и K_2CO_3 (37,5 мг, 0,271 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (0,91 мл) продували в течение 5 минут газообразным N_2 . Толстостенную пробирку герметизировали, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (30% ацетон/DCM в качестве элюента) с получением названного соединения (58,2 мг, количественный выход). MS (apci) $m/z=516,2$ (M+H).

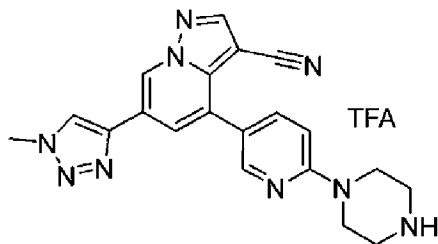
[001892] Стадия 2. Получение 6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида. Раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 0,087 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали в течение 20 минут при температуре окружающей среды и затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM

(2 мл) и обрабатывали раствором 4 N HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания в течение 10 минут при температуре окружающей среды, суспензию концентрировали под вакуумом с получением названного соединения в форме дигидрохлоридной соли, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (41 мг, 96% выход). MS (apci) $m/z=416,2$ (M+H).

[001893] Стадия 3. Получение 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат. Смесь 6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (45 мг, 0,108 ммоль) в метаноле (1083 мкл, 0,108 ммоль) последовательно обрабатывали 6-метоксиникотинальдегидом (29,7 мг, 0,217 ммоль), Na(OAc)₃BH (63,7 мг, 0,325 ммоль) и 2-3 каплями уксусной кислоты. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи с достижением приблизительно 50% превращения, определенного методом LCMS. Смесь повторно обрабатывали дополнительным количеством 6-метоксиникотинальдегида (29,7 мг, 0,217 ммоль), Na(OAc)₃BH (63,7 мг, 0,325 ммоль) и несколькими каплями уксусной кислоты и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Реакция все еще не дошла до конца (LCMS). Добавляли дополнительное количество уксусной кислоты (0,5 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 24 часов. Это не позволяло довести реакцию до конца. Смесь повторно обрабатывали дополнительным количеством уксусной кислоты (0,5 мл) и перемешивали при 45°C в течение 4 часов, затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в DCE (5 мл), затем повторно обрабатывали 6-метоксиникотинальдегидом (29,7 мг, 0,217 ммоль), Na(OAc)₃BH (63,7 мг, 0,325 ммоль) и несколькими каплями уксусной кислоты. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 24 часа смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-75% ацетон/гексаны) с получением названного

продукта в виде твердого вещества (10,1 мг, 17,4% выход). MS (apci) $m/z=537,2$ (M+H).

[001894] Пример 726



[001895] 6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат

[001896] Стадия 1. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-((триметилсилил)этинил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. В толстостенной пробирке, смесь третбутил 4-(5-(3-циано-6-((трифторметил)сульфонил)окси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточного соединения P14; 200 мг, 0,362 ммоль), Cu(I)I (13,8 мг, 0,0724 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (25,4 мг, 0,0362 ммоль), TEA (151 мкл, 1,09 ммоль) и PPh₃ (4,75 мг, 0,0181 ммоль) в DMF (1,45 мл) продували в течение 5 минут газообразным N₂. Подвергнутую продувке смесь обрабатывали этинилтриметилсиланом (60,2 мкл, 0,434 ммоль), и снова продували в течение 5 минут газообразным N₂, затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 65°C, затем в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, затем сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток неочищенного продукта очищали хроматографией на силикагеле (2-40% EtOAc/гексаны в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (142 мг, 78% выход). MS (apci) $m/z=501,2$ (M+H).

[001897] Стадия 2. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-этинилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-((триметил-

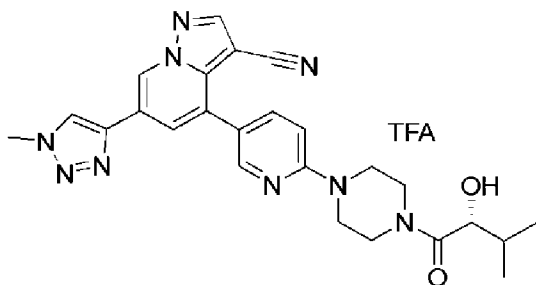
силил)этинил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,280 ммоль) в MeOH (2,8 мл) обрабатывали порошком K_2CO_3 (11,6 мг, 0,0839 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды, затем концентрировали смесь под вакуумом. Полученный остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (10 мл). Органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток неочищенного продукта очищали хроматографией на силикагеле (10-70% ацетон/DCM в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (121,3 мг, количественный выход). MS (apci) $m/z=492,2$ (M+H).

[001898] Стадия 3. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Суспензию третбутил 4-(5-(3-циано-6-этинилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (55 мг, 0,13 ммоль) в 1:1 *t*-BuOH:H₂O (2 мл) обрабатывали $CuSO_4$ (4,1 мг, 0,026 ммоль), (R)-5-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-4-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-олеатом натрия (13 мг, 0,064 ммоль) и (азидометил)триметилсиланом (17 мг, 0,13 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов при температуре окружающей среды, затем вводили дополнительное количество (азидометил)триметилсилана (10 мг, 0,076 ммоль) и (R)-5-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-4-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-олеата натрия (13 мг, 0,064 ммоль), $CuSO_4$ (4,1 мг, 0,026 ммоль). Смесь затем перемешивали в течение еще 3 дней при температуре окружающей среды, затем разбавляли смесь водой (20 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (MS apci (m/z)=558,3 (M+H)) и непрореагировавшего алкина. Неочищенную смесь растворяли в THF (2 мл) и обрабатывали 1 М TBAF в THF (128

мкл, 0,13 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды, затем разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали водой (10 мл). Органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2:1 смеси названного соединения (приблизительно 41 мг, 66% выход, метод LCMS, % и суммарная масса; MS (apci) $m/z=486,2$ ($M+H$)) и некоторого количества непрореагировавшего алкина. Неочищенную смесь использовали на следующей стадии без очистки.

[001899] Стадия 4. Получение 6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата. Раствор загрязненного третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (41 мг, 0,084 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды и затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения в соотношении 2:1 с непрореагировавшим алкином, перенесенным со стадии 3. Выделяли TFA соль очищенного названного соединения (27 мг, 42% суммарный выход со стадии 2) путем очистки загрязненной смеси хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента). MS (apci) $m/z=385,9$, 386,9 ($M+H$).

[001900] Пример 727



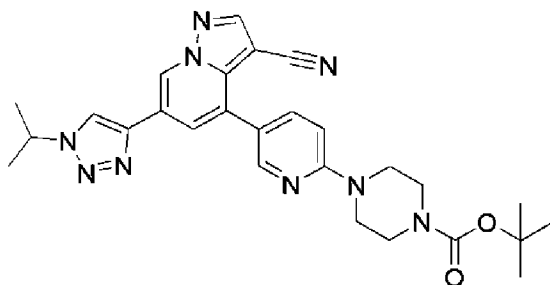
[001901] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат

[001902] Стадия 1. Получение 6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-

карбонитрила гидрохлорида. Раствор 6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (пример 726, стадия 4; 27 мг, 0,0541 ммоль) в 4 N HCl в диоксане (2 мл) перемешивали в течение 5 минут при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали под вакуумом, подвергали азеотропной отгонке с MeOH с получением названного соединения (22 мг, 96% выход). Этот материал использовали непосредственно на стадии 2 без дополнительной очистки или анализа.

[001903] Стадия 2. Получение (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата. Суспензию 6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (22 мг, 0,0521 ммоль) в DMF (1,5 мл) обрабатывали DIEA (45,4 мкл, 0,261 ммоль), D-альфа-гидроксиизовалериановой кислотой (7,39 мг, 0,0626 ммоль) и HATU (23,8 мг, 0,0626 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли 5% MeOH/DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растирали с 2:1 MeOH:TFA (2,25 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрацией, затем споласкивали ACN (0,5 мл) и сушили под вакуумом с получением очищенного названного соединения в форме трифторацетатной соли (12 мг, 38% выход). MS (apci) m/z=485,8, 486,9 (M+H).

[001904] Пример 728



[001905] третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-

1-карбоксилат

[001906] Стадия 1. Получение 4-метокси-6-((триметилсилил)-этинил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В толстостенной пробирке, смесь 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P4; 1,0 г, 3,97 ммоль), Cu(I)I (0,151 г, 0,793 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,278 г, 0,397 ммоль), TEA (1,66 мл, 11,9 ммоль) и PPh₃ (52 мг, 0,198 ммоль) в DMF (16 мл) продували в течение 5 минут газообразным N₂. Подвергнутую продувке смесь обрабатывали этинилтриметилсиланом (659 мкл, 4,76 ммоль) и продували газообразным N₂, затем герметизировали сосуд. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 65°C, затем в течение ночи при температуре окружающей среды. При комнатной температуре, реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), затем сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток неочищенного продукта очищали хроматографией на силикагеле (2-40% EtOAc/гексаны в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (700 мг, 66% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=0,78 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,64 (д, J=0,78 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 0,26 (с, 9H).

[001907] Стадия 2. Получение 6-этинил-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. Раствор 4-метокси-6-((триметилсилил)этинил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (стадия 1; 0,7 г, 2,60 ммоль) в MeOH (26 мл) обрабатывали порошком K₂CO₃ (0,108 г, 0,780 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды, затем концентрировали смесь под вакуумом. Полученный остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (30 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (530 мг, количественный выход), которое использовали далее без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,331 (д, J=1,17 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 6,66 (д, J=0,78 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,16 (с, 1H).

[001908] Стадия 3. Получение 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь изопропилбромид (1,43 мл, 15,2 ммоль) и азид натрия (989 мг, 15,2 ммоль) в 1:2 *t*-BuOH:H₂O (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь обрабатывали 6-этинил-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилом (300 мг, 1,52 ммоль) и Cu(I)I (29,0 мг, 0,152 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (30 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растирали с ACN. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией, затем споласкивали ACN и сушили под вакуумом с получением очищенного названного соединения (294 мг, 69% выход). MS (apci) *m/z*=283,0 (M+H).

[001909] Стадия 4. Получение 4-гидрокси-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Две порции 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (суммарно 290 мг) подвергали обработке, как описано ниже, с получением названного соединения.

[001910] Порция 1: 6-(1-Изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (150 мг, 0,531 ммоль) суспендировали в 1,2-дихлорэтано (5,3 мл, 0,531 ммоль) и нагревали до 80°C. При 50°C смесь превращалась в прозрачный раствор. Полученный раствор охлаждали до 50°C и обрабатывали AlCl₃ (283 мг, 2,13 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов при интенсивном перемешивании. Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0°C и выливали в смесь Na₂SO₄·10H₂O (3355 мг, 10,4 ммоль) в THF (20 мл).

[001911] Порция 2: вторую порцию 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (140 мг) также подвергали обработке, как описано выше, с получением второй неочищенной порции названного соединения.

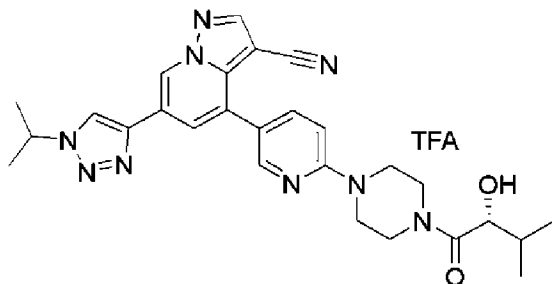
Неочищенные продукты, полученные в результате проведения двух реакций, объединяли и очищали хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH/DCM) с получением названного соединения (200 мг, 71,6% выход, из 290 мг исходного материала). MS (APCI+) m/z 269,1 (M+1).

[001912] Стадия 5. Получение 3-циано-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната. При температуре окружающей среды раствор 4-гидроксид-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (200 мг, 0,746 ммоль) и DIEA (649 мкл, 3,73 ммоль) в THF (7,46 мкл) обрабатывали 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамидом (533 мг, 1,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 6 часов при температуре окружающей среды и затем хранили в морозильнике 3 дня. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc/гексан в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (220 мг, 74% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,08 (д, J=0,74 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,91 (д, J=0,78, 1H), 7,86 (с, 1H), 4,95-4,88 (м, 1H), 1,65 (д, 6H).

[001913] Стадия 6. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил) - пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. В толстостенной пробирке, смесь 3-циано-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (50 мг, 0,12 ммоль), третбутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) - пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (49 мг, 0,12 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (6,5 мг, 0,0062 ммоль), XPhos (12 мг, 0,025 ммоль), K₂CO_{3(s)} (52 мг, 0,37 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (1,25 мл) продували в течение 5 минут газообразным N₂, и затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл).

Органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-40% ацетон/DCM в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (60 мг, 94% выход). MS (apci) $m/z=513,8$ (M+H).

[001914] Пример 729



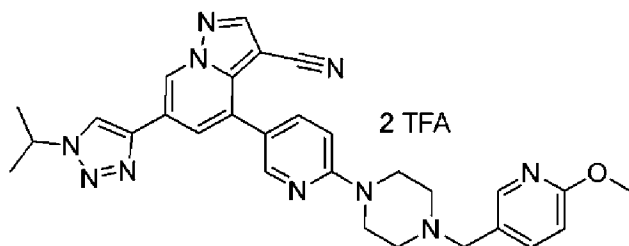
[001915] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат

[001916] Стадия 1. Получение 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида. Раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 728, стадия 6; 59 мг, 0,11 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM (1 мл) и обрабатывали 4 N HCl в диоксане (2 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 10 минут при температуре окружающей среды и затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (55 мг, количественный выход). MS (apci) $m/z=413,9$ (M+H).

[001917] Стадия 2. Получение (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата. Суспензию 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (50 мг, 0,111 ммоль) в DMF (1,5 мл) обрабатывали DIEA (96,8 мкл, 0,556 ммоль), D-альфа-гидроксиизовалериановой кислотой (15,8 мг, 0,133 ммоль) и HATU

(50,7 мг, 0,133 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли 5% MeOH/DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5–95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения в форме трифторацетатной соли (12 мг, 17% выход). MS (apci) $m/z=513,9$ (M+H).

[001918] Пример 730

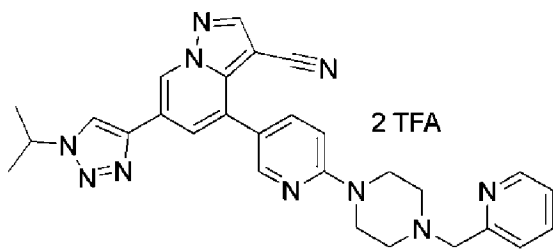


[001919] 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(4-(6-метокси-пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло-[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил бис(2,2,2-трифторацетат)

[001920] В толстостенной пробирке, смесь 3-циано-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (пример 728, стадия 5; 50 мг, 0,12 ммоль), 1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (пример 697, стадия 3; 61 мг, 0,15 ммоль), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (6,5 мг, 0,0062 ммоль), XPhos (12 мг, 0,025 ммоль), $K_2CO_{3(s)}$ (52 мг, 0,37 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (1,25 мл) продували в течение 5 минут газообразным N_2 , и затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли 5% MeOH/DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (5–70% ацетон/DCM в качестве градиентного элюента), и затем снова подвергали хроматографии с обращенной фазой C18 (5–95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением

названного соединения в форме бистрифторацетатной соли (55 мг, 58% выход). MS(apci) m/z=534,8, 535,8 (M+H).

[001921] Пример 731



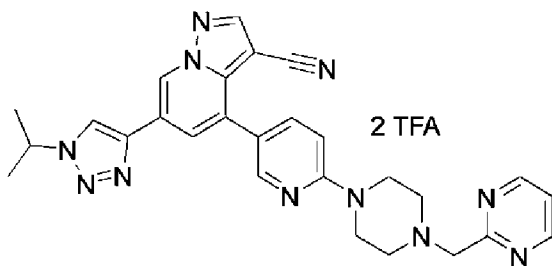
[001922] 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетат)

[001923] Стадия 1. Получение 1-(пиридин-2-илметил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)-пиперазина. Раствор 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (3 г, 10,4 ммоль) в DCM (85 мл) обрабатывали пиколинальдегидом (1,22 г, 11,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем вводили NaBH(OAc)₃ (4,40 г, 20,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc и промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное вязкое масло растворяли в минимальном количестве кипящего EtOAc, и полученный раствор охлаждали. Образовавшиеся кристаллы собирали вакуумной фильтрацией, промывали гексанами и сушили под глубоким вакуумом с получением очищенного названного соединения (2,88 г, 73% выход). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,58-8,59 (м, 1 H), 8,53 (м, 1 H), 7,79-7,82 (м, 1 H), 7,65-7,69 (м, 1 H), 7,43-7,45 (м, 1 H), 7,16-7,20 (м, 1 H), 6,56-6,59 (м, 1 H), 3,71 (с, 2 H), 3,65 (т, 4 H), 2,61 (т, 4 H), 1,31 (с, 12 H).

[001924] Стадия 2. Получение 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-

трифторацетата). В толстостенной пробирке, смесь 3-циано-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (пример 728, стадия 5; 50 мг, 0,12 ммоль), 1-(пиридин-2-илметил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (стадия 1; 57 мг, 0,15 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (6,5 мг, 0,0062 ммоль), XPhos (12 мг, 0,025 ммоль), $\text{K}_2\text{CO}_3(s)$ (52 мг, 0,37 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (1,25 мл) продували в течение 5 минут газообразным N_2 , и затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли 5% MeOH/DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-80% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме бистрифторацетатной соли (3 мг, 3% выход). MS(ESI) $m/z=504,8$ (M+H).

[001925] Пример 732



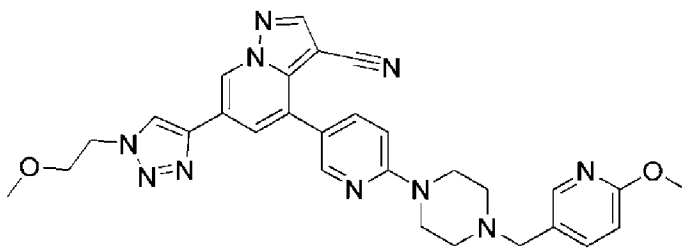
[001926] 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(4-(пиримидин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетат)

[001927] Стадия 1. Получение 2-((4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-пиримидина. Раствор 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (1,0 г, 3,5 ммоль), 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида (0,68 г, 4,1 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,8 г, 8,6 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем при 50°C до тех пор, пока анализ методом LCMS не указывал на завершение реакции. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь

разбавляли МТВЕ (20 мл) и экстрагировали последовательно 1:1 вода:насыщенный водный раствор NaHCO_3 (5 мл) и соевым раствором (3×5 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-25% DCM- MeOH в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (500 мг, 38% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,76-8,75 (д, 2H), 8,54-8,53 (д, 1H), 7,82-7,79 (дд, 1H), 7,22-7,20 (т, 1H), 6,59-6,57 (д, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,71-3,68 (м, 4H), 2,70-2,68 (м, 4H), 1,31 (с, 12H).

[001928] Стадия 2. Получение 6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(4-(пиримидин-2-илметил)пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата). В толстостенной пробирке, смесь 3-циано-6-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (пример 728, стадия 5; 50 мг, 0,12 ммоль), 2-((4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиримидина (стадия 1; 57 мг, 0,15 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (6,5 мг, 0,0062 ммоль), XPhos (12 мг, 0,025 ммоль) и K_2CO_3 (52 мг, 0,37 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (1,25 мл) продували в течение 5 минут газообразным N_2 , и сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли 5% MeOH/DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-80% $\text{ACN}/\text{вода}$ с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме бистрифторацетатной соли (42 мг, 46% выход). MS(арси) $m/z=505,8, 506,8$ (M+H).

[001929] Пример 733



[001930] 6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001931] Стадия 1. Получение 6-бром-4-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор 6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (промежуточного соединения P17; 2,0 г, 8,40 ммоль) в DMA (33,6 мл) обрабатывали K_2CO_3 (3,48 г, 25,2 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут при температуре окружающей среды, затем снижали температуру до 0°C. При 0°C смесь затем обрабатывали по каплям хлор(метокси)метаном (0,766 мл, 10,1 ммоль). После перемешивания полученной смеси в течение 10 минут при 0°C, смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (300 мл) и перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали, и выделенные твердые вещества споласкивали водой и сохраняли. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM (4×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток неочищенного продукта растирали с ACN/гексаны. Твердое вещество после растирания объединяли с сохраненными твердыми веществами с получением названного соединения (2,34 мг, 99% выход). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,137 (с, 1H), 7,09 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,56 (с, 3H).

[001932] Стадия 2. Получение 4-(метоксиметокси)-6-((триметилсилил)этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор 6-бром-4-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (1,22 г, 4,32 ммоль), $Cu(I)I$ (0,165 г, 0,865 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,304 г, 0,432 ммоль), TEA (1,81 мл, 13,0 ммоль) и

PPh_3 (56,7 мг, 0,216 ммоль) в DMF (17 мл) продували в течение 5 минут газообразным N_2 . Подвергнутую продувке смесь обрабатывали этинилтриметилсиланом (659 мкл, 4,76 ммоль) и снова продували в течение 5 минут газообразным N_2 . Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 5 часов при температуре окружающей среды. Полученную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), затем сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток неочищенного продукта очищали хроматографией на силикагеле (1-25% EtOAc/гексаны в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (1,1 г, 85% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 6,96 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 0,253 (с, 9H).

[001933] Стадия 3. Получение 6-этинил-4-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор 4-(метоксиметокси)-6-((триметилсилил)этинил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила (1,1 г, 3,67 ммоль) в MeOH (37 мл) обрабатывали порошком K_2CO_3 (0,152 г, 1,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем концентрировали смесь под вакуумом. Полученный остаток распределяли между EtOAc (150 мл) и водой (30 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток неочищенного продукта очищали хроматографией на силикагеле (1-40% EtOAc/гексаны в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (760 мг, 91% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (д, $J=0,78$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,00 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,16 (с, 1H).

[001934] Стадия 4. Получение 6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь 1-бром-2-метоксиэтана (901,6 мкл, 9,59 ммоль) и азиды натрия (623,7 мг, 9,59 ммоль) в 1:2 $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1,92 мл) перемешивали в течение 2 часов при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь

обрабатывали 6-этинил-4-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилом (218 мг, 0,96 ммоль) и Cu(I)I (18,27 мг, 0,096 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 80°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (50 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией, затем споласкивали водой (2×10 мл), и сушили под вакуумом с получением очищенного названного соединения (316 мг, 100% выход). MS (apci) m/z=328,9, 329,9 (M+H).

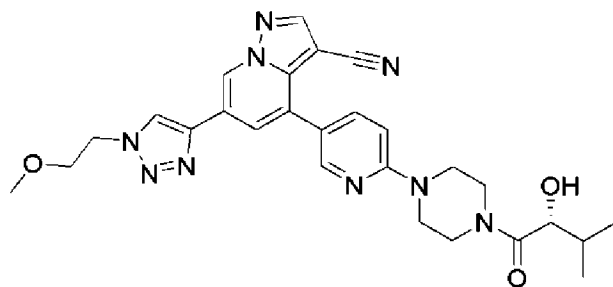
[001935] Стадия 5. Получение 4-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида. Суспензию 6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(метоксиметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (315 мг, 0,959 ммоль) в THF (4 мл) обрабатывали 4 N водным раствором HCl и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток сушили под глубоким вакуумом с получением названного соединения в форме гидрохлоридной соли (257 мг, 84% выход). MS (apci) m/z=284,9 (M+H).

[001936] Стадия 6. Получение 3-циано-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната. При температуре окружающей среды раствор 4-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (стадия 5; 255 мг, 0,795 ммоль) в THF (7,46 мкл) обрабатывали последовательно DIEA (831 мкл, 4,77 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)-сульфонил)метансульфонамида (568 мг, 1,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-55% ацетон/DCM в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (380 мг, количественный выход). ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 9,07 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,94 (д, $J=1,17$ Гц, 1H), 4,62 (м, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,39 (с, 3H).

[001937] Стадия 7: Получение 6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В толстостенной пробирке, смесь 3-циано-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (50 мг, 0,12 ммоль), 1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиридин-2-ил)пиперазина (пример 697, стадия 3; 59 мг, 0,14 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,2 мг, 0,0060 ммоль), XPhos (11 мг, 0,024 ммоль), K_2CO_3 (50 мг, 0,36 ммоль) в 4:1 диоксан/вода (1,20 мл) продували в течение 5 минут газообразным N_2 , и затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли 5% MeOH/DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-70% ацетон/DCM в качестве градиентного элюента), и выделенные твердые вещества растирали с MeOH с получением очищенного названного соединения (4,5 мг, 7% выход). MS(apci) $m/z=551,2$ (M+H).

[001938] Пример 734



[001939] (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001940] Стадия 1. Получение третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. В толстостенной

пробирке, смесь 3-циано-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (пример 733, стадия 6; 150 мг, 0,360 ммоль), третбутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (154 мг, 0,396 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (18,6 мг, 0,0180 ммоль), XPhos (34,4 мг, 0,0721 ммоль) и K_2CO_3 (149 мг, 1,08 ммоль) объединяли в 4:1 диоксан/вода (3,60 мл). Смесь продували в течение 5 минут газообразным N_2 , и сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-40% ацетон/DCM в качестве градиентного элюента), и затем выделенные твердые вещества растирали с MeOH с получением очищенного названного соединения (130 мг, 68% выход). MS (apci) $m/z=530,2$ (M+H).

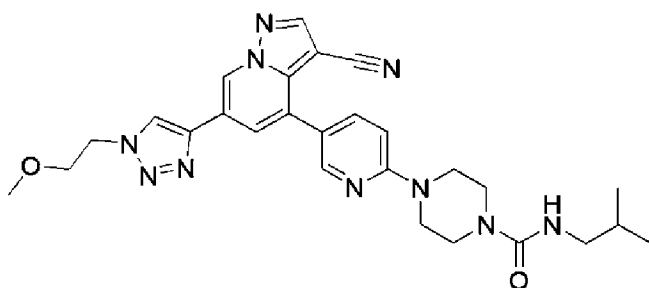
[001941] Стадия 2. Получение 6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида. Раствор третбутил 4-(5-(3-циано-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (128 мг, 0,242 ммоль) в TFA (3 мл) перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в DCM (1 мл) и обрабатывали 4 N HCl в диоксане (3 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 5 минут при температуре окружающей среды, затем концентрировали смесь под вакуумом с получением названного соединения (130 мг, количественный выход). MS (apci) $m/z=430,2$ (M+H).

[001942] Стадия 3. Получение (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Раствор 6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-

карбонитрила дигидрохлорида (40 мг, 0,0796 ммоль) в DMF (1,6 мл) обрабатывали D-альфа-гидроксиизовалериановой кислотой (11,3 мг, 0,0955 ммоль), HATU (36,3 мг, 0,0955 ммоль) и DIEA (69,3 мкл, 0,398 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли 5% MeOH/DCM (20 мл) и промывали водой (5 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-55% ацетон/DCM в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (2 мг, 5% выход). MS (apci) m/z=530,2 (M+H).

[001943] Пример 735

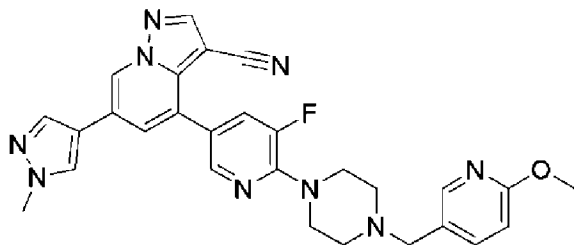


[001944] 4-(5-(3-циано-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоксамид

[001945] Раствор 6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 734, стадия 2; 40 мг, 0,0796 ммоль) в DCM (2,65 мл) обрабатывали TEA (66,6 мкл, 0,478 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывали 1-изоцианато-2-метилпропаном (9,87 мкл, 0,0876 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды, затем гасили водой (1 мл). Гашеную реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), и объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с MeOH (2 мл). Полученные твердые вещества фильтровали, промывали дополнительным количеством MeOH (1 мл) и сушили под вакуумом с получением очищенного названного соединения (2 мг, 5% выход). MS

(apci) $m/z=529,2$ (M+H).

[001946] Пример 736



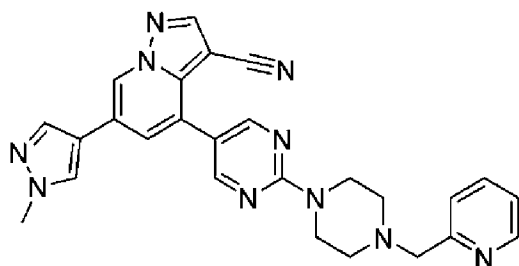
[001947] 4-(5-фтор-6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001948] Стадия 1. Получение 4-(5,6-дифторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь 3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P5; 150 мг, 0,404 ммоль), (5,6-дифторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (89,9 мг, 0,566 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,5 мг, 0,0202 ммоль), XPhos (38,5 мг, 0,0808 ммоль) и 2 М водного раствора Na_2CO_3 (0,505 мл, 1,01 ммоль) в диоксане (2,0 мл) продували в течение 5 минут аргоном. Сосуд герметизировали, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (1-10% DCM:MeOH в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (36 мг, 27% выход).

[001949] Стадия 2. Получение 4-(5-фтор-6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь 4-(5,6-дифторпиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (0,036 г, 0,107 ммоль), 1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазина (26,6 мг, 0,128 ммоль) и K_2CO_3 (29,6 мг, 0,214 ммоль) в DMSO (1,07 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C . После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь распределяли между DCM и водой. Органические экстракты промывали последовательно водой и солевым раствором, затем сушили над

безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток неочищенного продукта очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. TFA соль растворяли в DCM и экстрагировали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 . Органические экстракты промывали солевым раствором, затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения (29,2 мг, 52% выход). MS (apci) $m/z=524,2$ (M+H).

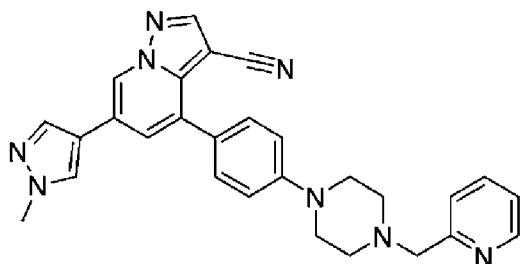
[001950] Пример 737



[001951] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001952] Раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 281; 10 мг, 0,022 ммоль) в DMA (0,1 мл) обрабатывали последовательно пиколинальдегидом (3,0 мг, 0,028 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (8,6 мг, 0,033 ммоль) и TEA (9,1 мкл, 0,065 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при температуре окружающей среды, и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (0-70% ACN/вода в качестве градиентного элюента), затем хроматографией с обращенной фазой C18 (0-70% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиентного элюента) с получением очищенного названного соединения (1,2 мг, 12% выход). MS (apci) $m/z=477,2$ (M+H).

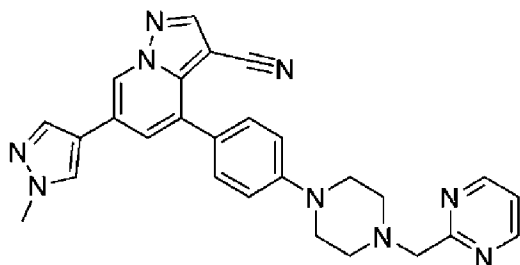
[001953] Пример 738



[001954] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-(пиридин-2-илметил) пиперазин-1-ил) фенил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001955] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-ил) фенил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 291; 25 мг, 0,055 ммоль) в DMA (0,1 мл) обрабатывали последовательно пиколинальдегидом (7,6 мг, 0,071 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{ВН}$ (22 мг, 0,082 ммоль) и TEA (23 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при температуре окружающей среды, и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (0-70% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (23 мг, 88% выход). MS (apci) $m/z=475,2$ (M+H).

[001956] Пример 739

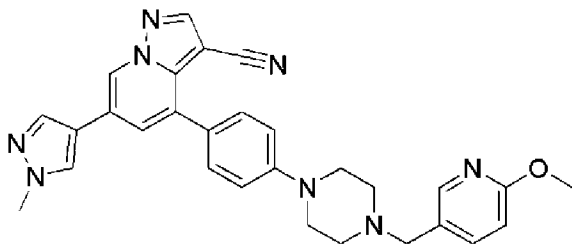


[001957] 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(4-(пиримидин-2-илметил) пиперазин-1-ил) фенил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрил

[001958] Раствор 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-ил) фенил) пиразоло[1,5-а] пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 291; 10 мг, 0,022 ммоль) в DMA (0,1 мл) обрабатывали последовательно пиримидин-2-карбальдегидом (3,1 мг, 0,028 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{ВН}$ (8,6 мг, 0,033 ммоль) и TEA (9,2 мкл, 0,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при температуре окружающей среды, и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (0-70% ACN/вода в

качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (6,5 мг, 62% выход). MS (apci) m/z=476,2 (M+H).

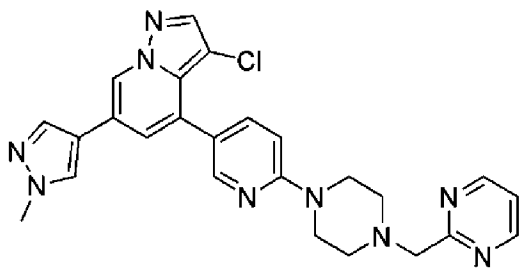
[001959] Пример 740



[001960] 4-(4-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001961] Раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (пример 291; 25 мг, 0,055 ммоль) в DMA (0,1 мл) обрабатывали последовательно 6-метоксиникотинальдегидом (3,9 мг, 0,028 ммоль), Me₄N(AsO)₃ВН (8,6 мг, 0,033 ммоль) и TEA (9,2 мкл, 0,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при температуре окружающей среды, и затем непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (0-65% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения (2,3 мг, 21% выход). MS (apci) m/z=505,2 (M+H).

[001962] Пример 741

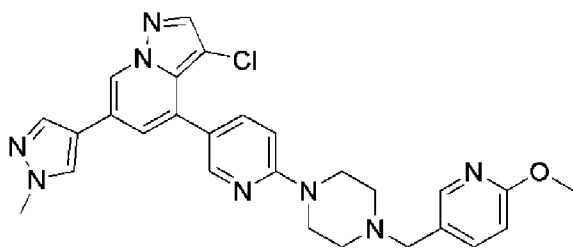


[001963] 3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиримидин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001964] Смесь 3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (пример 644; 49,9 мг, 0,127 ммоль) в 1:1 DCM:MeOH (1,2 мл) обрабатывали DIEA (29 мкл, 0,16 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут, смесь обрабатывали последовательно 2-пиримидин-

карбоксальдегидом (27,4 мг, 0,253 ммоль), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (53,7 мг, 0,253 ммоль) и двумя каплями AcOH . Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 дней, вводя дополнительные количества реагентов, 2-пиримидин-карбоксальдегида (27 мг), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (54 мг) и AcOH (2 капли), 3 раза с интервалами 24 часа в течение первых 3 дней. После завершения реакции, что определяли методом LCMS, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-95% ACN /вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. Соль растворяли в 4:1 $\text{DCM}:\text{iPrOH}$ и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (41,9 мг, 68% выход). MS (apci) $m/z=486,2$, $487,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

[001965] Пример 742

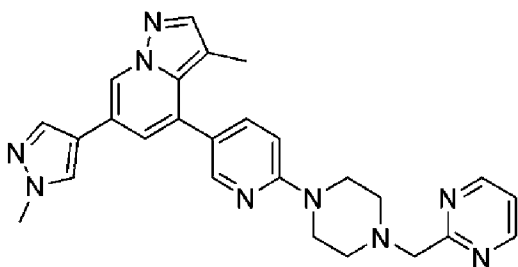


[001966] 3-хлор-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин

[001967] В толстостенном сосуде, раствор 3-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметан-сульфоната (52,7 мг, 0,138 ммоль) (промежуточного соединения P8; 52,7 мг, 0,138 ммоль) в 4:1 диоксан:вода (1,4 мл) обрабатывали 1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазином (пример 697, стадия 3; 62,5 мг, 0,152 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,3 мг, 0,0069 ммоль), XPhos (13,2 мг, 0,028 ммоль) и K_2CO_3 (57,4 мг, 0,415 ммоль). После

продувки смеси газообразным Ar, сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь разбавляли 4:1 DCM:iPrOH и промывали водой. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5–95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. Соль разбавляли с помощью 4:1 DCM:iPrOH и обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (49 мг, 69% выход). MS (apci) m/z=515,2, 516,2 (M+H).

[001968] Пример 743

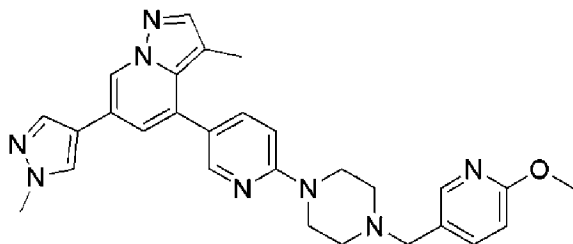


[001969] 3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[001970] Раствор 3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P27; 52,0 мг, 0,144 ммоль) в 4:1 диоксан:вода (1,4 мл) обрабатывали 2-((4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-пиридином (пример 732, стадия 1; 60,5 мг, 0,159 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6,6 мг, 0,0069 ммоль), XPhos (13,8 мг, 0,029 ммоль) и Na₂CO₃ (45,9 мг, 0,433 ммоль). После продувки смеси газообразным Ar, реакционный сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь разбавляли 4:1 DCM:iPrOH и промывали водой. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток

очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5–95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. Соль растворяли в 4:1 DCM:iPrOH и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением очищенного названного соединения (36,9 мг, 59% выход). MS (apci) m/z=466,2 (M+H).

[001971] Пример 744



[001972] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло-[1,5-a]пиридин

[001973] Раствор 3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (промежуточного соединения P27; 50,1 мг, 0,139 ммоль) в 4:1 диоксан:вода (1,4 мл) обрабатывали 1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиридин-2-ил)пиперазином (пример 697, стадия 3; 62,8 мг, 0,153 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6,4 мг, 0,0070 ммоль), XPhos (13,3 мг, 0,028 ммоль) и Na₂CO₃ (44,2 мг, 0,417 ммоль). После продувки смеси газообразным Ar, реакционный сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь разбавляли с помощью 4:1 DCM:iPrOH и промывали водой. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5–95% ACN/вода с 0,1% TFA в качестве градиентного элюента) с получением названного соединения в форме TFA соли. Соль затем разбавляли с помощью 4:1 DCM:iPrOH и обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с

получением очищенного названного соединения (43,6 мг, 63% выход). MS (apci) $m/z=495,2$ (M+H).

Условные сокращенные обозначения:

ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
Boc-ангидрид	дитретбутилдикарбонат
n-BuLi	н-бутиллитий или 1-бутиллитий
s-BuOH	вторбутанол или 2-бутанол
t-BuOH	третбутанол или 2-метилпропан-2-ол
CuI	йодид меди (I)
д	день, дни
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA	N,N-диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфокси
EDC-HCl	1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорид
экв	эквивалент
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
GF/F бумага	GF/F фильтровальная бумага из стеклянного микроволокна
ч	час, часы
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат или 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
HBTU	3-[бис(диметиламино)метилюмил]-3H-бензотриазол-1-оксида гексафторфосфат или 2-

	(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил-урония гексафторфосфат
iPrOH	изопропанол
KOAc	ацетат калия
K ₂ HPO ₄	двухосновой фосфат калия
LCMS	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
Me ₄ N (AcO) ₃ BH	триацетоксиборгидрид тетраметиламмония
NaBH (AcO) ₃	триацетоксиборгидрид натрия
MeOH	метанол
мин	минута, минуты
MSH	о- (мезитилсульфонил) гидроксилламин
MTBE	метилтретбутиловый эфир
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NIS	N-йодсукцинимид
10% Pd/C	палладий 10 масс.% (в расчете на сухое вещество), активированный уголь, влажный, Degussa
Pd (PPh ₃) ₄	тетракис (трифенилфосфин) палладий (0)
Pd ₂ (dba) ₃	трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)
PdCl ₂ (dppf) · CH ₂ Cl ₂	комплекс 1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен-палладия (II) дихлорида с дихлорметаном
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	палладия (II) бис (трифенилфосфин) дихлорид,
PPTS	пиридиния п-толуолсульфонат
PS фритта	Biotage® -Isolute® сепараторы фаз
PS бумага	Whatman® обработанная кремнийорганикой фильтровальная бумага для сепараторов фаз
PVDF (0,45 мкм) диск	поливинилидендифторидная мембрана с размером пор 0,45 микрон
rt	комнатная температура
TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота

THF	тетрагидрофуран
TsCl	4-толуолсульфонилхлорид
Трифосген	(бис (трихлорметил) карбонат
X-phos	дициклогексил (2', 4', 6'-триизопропил- [1, 1'- бифенил] -2-ил) фосфин

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Array BioPharma, Inc.

<120> СОЕДИНЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОГО ПИРАЗОЛО[1,5-А] ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
RET КИНАЗЫ

<130> 40449-0026WO1

<150> 62/193,448

<151> 2015-07-16

<150> 62/274,018

<151> 2015-12-31

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
 1          5          10          15
Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
 20          25          30
Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
 35          40          45
Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
 50          55          60
Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
 65          70          75          80
His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
 85          90          95
Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
100          105          110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser
115          120          125
Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg
130          135          140
Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu
145          150          155          160
Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile
165          170          175
Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro
180          185          190
Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu
195          200          205
Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser
210          215          220
Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val
225          230          235          240
Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val
245          250          255
Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe
260          265          270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys
275          280          285
Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val
290          295          300
Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro
305          310          315          320
Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn
325          330          335

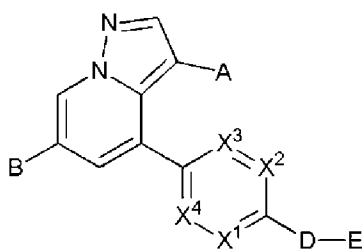
```

Glu	Thr	Ser	Val	Gln	Ala	Asn	Gly	Ser	Phe	Val	Arg	Ala	Thr	Val	His
			340					345					350		
Asp	Tyr	Arg	Leu	Val	Leu	Asn	Arg	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Glu	Asn	Arg
		355					360					365			
Thr	Met	Gln	Leu	Ala	Val	Leu	Val	Asn	Asp	Ser	Asp	Phe	Gln	Gly	Pro
	370					375					380				
Gly	Ala	Gly	Val	Leu	Leu	His	Phe	Asn	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	
385				390					395					400	
Ser	Leu	His	Leu	Pro	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Arg	Arg	Ala
			405					410					415		
Arg	Arg	Phe	Ala	Gln	Ile	Gly	Lys	Val	Cys	Val	Glu	Asn	Cys	Gln	Ala
		420					425					430			
Phe	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Gln	Tyr	Lys	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ala	Asn
	435						440				445				
Cys	Ser	Thr	Leu	Gly	Val	Val	Thr	Ser	Ala	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Ile
	450				455						460				
Leu	Phe	Val	Asn	Asp	Thr	Lys	Ala	Leu	Arg	Arg	Pro	Lys	Cys	Ala	Glu
465				470					475						480
Leu	His	Tyr	Met	Val	Val	Ala	Thr	Asp	Gln	Gln	Thr	Ser	Arg	Gln	Ala
			485					490						495	
Gln	Ala	Gln	Leu	Val	Thr	Val	Glu	Gly	Ser	Tyr	Val	Ala	Glu	Glu	
			500				505					510			
Ala	Gly	Cys	Pro	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Lys	Arg	Arg	Leu	Glu	Cys
		515					520					525			
Glu	Glu	Cys	Gly	Gly	Leu	Gly	Ser	Pro	Thr	Gly	Arg	Cys	Glu	Trp	Arg
	530				535						540				
Gln	Gly	Asp	Gly	Lys	Gly	Ile	Thr	Arg	Asn	Phe	Ser	Thr	Cys	Ser	Pro
545				550					555						560
Ser	Thr	Lys	Thr	Cys	Pro	Asp	Gly	His	Cys	Asp	Val	Val	Glu	Thr	Gln
			565					570					575		
Asp	Ile	Asn	Ile	Cys	Pro	Gln	Asp	Cys	Leu	Arg	Gly	Ser	Ile	Val	Gly
		580					585					590			
Gly	His	Glu	Pro	Gly	Glu	Pro	Arg	Gly	Ile	Lys	Ala	Gly	Tyr	Gly	Thr
	595						600					605			
Cys	Asn	Cys	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Lys	Cys	Phe	Cys	Glu	Pro	Glu	Asp
	610				615						620				
Ile	Gln	Asp	Pro	Leu	Cys	Asp	Glu	Leu	Cys	Arg	Thr	Val	Ile	Ala	Ala
625				630					635						640
Ala	Val	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Val	Ser	Val	Leu	Leu	Ser	Ala	Phe	Cys
			645					650					655		
Ile	His	Cys	Tyr	His	Lys	Phe	Ala	His	Lys	Pro	Pro	Ile	Ser	Ser	Ala
		660					665					670			
Glu	Met	Thr	Phe	Arg	Arg	Pro	Ala	Gln	Ala	Phe	Pro	Val	Ser	Tyr	Ser
	675					680						685			
Ser	Ser	Gly	Ala	Arg	Arg	Pro	Ser	Leu	Asp	Ser	Met	Glu	Asn	Gln	Val
	690					695					700				
Ser	Val	Asp	Ala	Phe	Lys	Ile	Leu	Glu	Asp	Pro	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro
705				710					715						720
Arg	Lys	Asn	Leu	Val	Leu	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Glu	Gly	Glu	Phe	Gly
			725					730					735		
Lys	Val	Val	Lys	Ala	Thr	Ala	Phe	His	Leu	Lys	Gly	Arg	Ala	Gly	Tyr
		740					745					750			
Thr	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Glu	Asn	Ala	Ser	Pro	Ser	Glu
	755					760						765			
Leu	Arg	Asp	Leu	Leu	Ser	Glu	Phe	Asn	Val	Leu	Lys	Gln	Val	Asn	His
	770				775						780				
Pro	His	Val	Ile	Lys	Leu	Tyr	Gly	Ala	Cys	Ser	Gln	Asp	Gly	Pro	Leu
785				790					795						800
Leu	Leu	Ile	Val	Glu	Tyr	Ala	Lys	Tyr	Gly	Ser	Leu	Arg	Gly	Phe	Leu
			805					810					815		
Arg	Glu	Ser	Arg	Lys	Val	Gly	Pro	Gly	Tyr	Leu	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser
			820				825					830			
Arg	Asn	Ser	Ser	Ser	Leu	Asp	His	Pro	Asp	Glu	Arg	Ala	Leu	Thr	Met
		835					840					845			

[illegible]

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

X¹ представляет собой CH, CCH₃, CF, CCl или N;

X² представляет собой CH, CF или N;

X³ представляет собой CH, CF или N;

X⁴ представляет собой CH, CF или N;

где ноль, один или два из X¹, X², X³ и X⁴ представляет собой N;

A представляет собой H, Cl, CN, Br, CH₃, CH₂CH₃ или циклопропил;

B представляет собой hetAr¹;

hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксигC1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила, (R^aR^bN)C(=O)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкила, hetCys^a и 4-метоксибензила;

R^a и R^b представляют собой независимо H или C1-C6 алкил;

hetCys^a представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено галогеном, C1-C6 алкилом, фторC1-C6 алкилом, дифторC1-C6 алкилом, трифторC1-C6 алкилом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкилом, ди(C1-C3 алкил)NCH₂C(=O), (C1-C6 алкокси)C(=O) или (C1-C6

алкокси) $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$;

D представляет собой hetCyc^1 , hetCyc^2 , hetCyc^3 или hetCyc^9 ;

hetCyc^1 представляет собой 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов, выбранных из N и O, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3 алкила и OH, или указанное гетероциклическое кольцо замещено C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или указанное гетероциклическое кольцо замещено оксогруппой;

hetCyc^2 представляет собой 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом;

hetCyc^3 представляет собой 7-11 членное гетероспиروциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом;

hetCyc^9 представляет собой конденсированное 9-10 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых атомов азота и необязательно замещенное с помощью оксо;

E представляет собой

- (a) водород,
- (b) OH,
- (c) $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил;
- (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (e) гидроксис1-C6 алкил-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (f) C1-C6 алкокси, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (g) гидроксис(C1-C6 алкокси), необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (h) (C1-C6 алкокси)гидроксис C1-C6 алкил-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

(i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

(j) (гидроксид C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

(k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

(l) (C1-C6 алкокси)(C1-C6 алкил)C(=O)-,

(m) HC(=O)-,

(n) Cys¹,

(o) Cys¹C(=O)-,

(p) Cys¹(C1-C6 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, фтора, C1-C3 алкокси и R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой независимо H или C1-C6 алкил,

(q) hetCys⁴,

(r) hetCys⁴C(=O)-,

(s) hetCys⁴(C1-C3 алкил)C(=O)-,

(t) (hetCys⁴)C(=O)C1-C2 алкил-,

(u) hetCys⁴C(=O)NH-,

(v) Ar²,

(w) Ar²C(=O)-,

(x) Ar²C1-C6 алкил-,

(y) (Ar²)гидроксид C2-C6 алкил-,

(z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксид C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,

(aa) hetAr²C(=O)-,

(bb) (hetAr²)гидроксид C2-C6 алкил-,

(cc) hetAr²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами,

независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксисC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $R^e R^f N-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азагетероциклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,

(dd) $R^1 R^2 NC(=O)-$,

(ee) $R^1 R^2 N(C1-C3 \text{ алкил})C(=O)-$, где указанная алкильная часть необязательно замещена фенилом,

(ff) $R^1 R^2 NC(=O)C1-C2 \text{ алкил}-$,

(gg) $R^1 R^2 NC(=O)NH-$,

(hh) $CH_3SO_2(C1-C6 \text{ алкил})C(=O)-$,

(ii) $(C1-C6 \text{ алкил})SO_2-$,

(jj) $(C3-C6 \text{ циклоалкил})CH_2SO_2-$,

(kk) $hetCyc^5-SO_2-$,

(ll) $R^4 R^5 NSO_2-$,

(mm) $R^6 C(=O)NH-$,

(nn) $hetCyc^6$,

(oo) $hetAr^2 C1-C6 \text{ алкил}-$,

(pp) $(hetCyc^4)C1-C6 \text{ алкил}-$,

(qq) $(C1-C6 \text{ алкокси})C1-C6 \text{ алкил}-$, необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора,

(rr) $(C3-C6 \text{ циклоалкокси})C1-C6 \text{ алкил}-$,

(ss) $(C3-C6 \text{ циклоалкил})C1-C6 \text{ алкил}-$, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью 1-2 атомов фтора,

(tt) $(R^g R^h N)C1-C6 \text{ алкил}-$, где R^g и R^h представляют собой независимо H или C1-C6 алкил,

(uu) Ar^2-O- ,

(vv) $(C1-C6 \text{ алкил}SO_2)C1-C6 \text{ алкил}-$,

(ww) $(C1-C6 \text{ алкокси})C(=O)NHC1-C6 \text{ алкил}-$,

(xx) $(C3-C6 \text{ циклоалкокси})C(=O)-$,

(yy) $(C3-C6 \text{ циклоалкил})SO_2-$, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью C1-C6 алкила,

(zz) $Ar^4 CH_2OC(=O)-$,

(aaa) $(N-(C1-C3 \text{ алкил})\text{пиридинонил})C1-C3 \text{ алкил}-$, и

(bbb) $(Ar^4 SO_2)C1-C6 \text{ алкил}-$;

Cys¹ представляет собой C3-C6 циклоалкил, где (a) указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C1-C6 алкокси, CN, гидроксис1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, и C1-C6 алкил необязательно замещен с помощью 1-3 атомов фтора, или (b) указанный циклоалкил замещен фенилом, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF, или (c) указанный циклоалкил замещен 5-6 членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF₃;

Ar² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, CN, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и RⁱR^jN-, где Rⁱ и R^j представляют собой независимо H или C1-C6 алкил;

hetAr² представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксис1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN, OH и R'R''N-, где R' и R'' представляют собой независимо H или C1-C3 алкил;

hetCys⁴ представляет собой (a) 4-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанный атом S необязательно окислен до SO₂, (b) 7-8 членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, (c) 6-12

членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное с помощью 1-2 C1-C6 алкильных заместителей, или (d) 7-10 членное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где каждое из указанных гетероциклических колец необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкил)C(=O)-, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и фенила, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси;

hetCyc⁵ представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N;

hetCyc⁶ представляет собой 5 членное гетероциклическое кольцо, имеющее один или два кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное кольцо замещено с помощью оксо, и где указанное кольцо дополнительно необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH и C1-C6 алкила;

R¹ представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил;

R² представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), Cys³, гидроксис C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), hetCyc⁷, Ar³, Ar³C1-C3 алкил-, гидроксис C1-C6 алкокси или (3-6C циклоалкил)CH₂O-;

Cys³ представляет собой 3-6 членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкокси, OH и галогена;

hetCyc⁷ представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из О и N, где указанное кольцо необязательно замещено C1-C6 алкилом;

Ar³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила и трифторC1-C3 алкила;

R⁴ и R⁵ представляют собой независимо Н или C1-C6 алкил;

R⁶ представляет собой C1-C6 алкил, гидроксисC1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, фенил или hetCyc⁸;

hetCyc⁸ представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из О и N, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено C1-C6 алкилом; и

Ar⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного или более атомов галогенов.

2. Соединение по п. 1, где D представляет собой hetCyc¹.

3. Соединение по п. 2, где hetCyc¹ представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или азетидинильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3 алкила и ОН, или hetCyc¹ представляет собой пиперазинильное кольцо, замещенное C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или hetCyc¹ представляет собой пиперазинильное кольцо, замещенное оксогруппой.

4. Соединение по п. 3, где hetCyc¹ представляет собой пиперазинил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где E представляет собой

(a) водород,

(d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

(e) гидроксисC1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

(i) (C1-C6 алкил)C(=O) - необязательно замещенный с помощью

от одного до трех атомов фтора,

(j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)- необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

(k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

(l) (C1-C6 алкокси)(C1-C6 алкил)C(=O)-,

(n) Cys¹,

(o) Cys¹C(=O)-,

(p) Cys¹(C1-C6 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, фтора, C1-C3 алкокси и R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой независимо H или C1-C6 алкил,

(q) hetCys⁴,

(r) hetCys⁴C(=O)-,

(s) hetCys⁴(C1-C3 алкил)C(=O)-,

(t) (hetCys⁴)C(=O)C1-C2 алкил,

(w) Ar²C(=O)-,

(x) Ar²C1-C6 алкил,

(y) (Ar²)гидрокси C2-C6 алкил,

(z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил,

(aa) hetAr²C(=O)-,

(bb) (hetAr²)гидроксиC2-C6 алкил,

(cc) hetAr²(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил,

(dd) R¹R²NC(=O)-,

(ee) R¹R²N(C1-C3 алкил)C(=O)-, где алкильная часть необязательно замещена фенилом,

(ff) R¹R²NC(=O)C1-C2 алкил,

(hh) CH₃SO₂(C1-C6 алкил)C(=O)-,

- (ii) (C1-C6 алкил)SO₂-,
- (jj) (C3-C6 циклоалкил)CH₂SO₂-,
- (kk) hetCyc⁵-SO₂-,
- (ll) R⁴R⁵NSO₂-,
- (mm) R⁶C(=O)NH-,
- (oo) hetAr²C1-C6 алкил,
- (pp) (hetCyc⁴)C1-C6 алкил,
- (qq) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, где указанная алкоксильная часть необязательно замещена с помощью 1-3 атомов фтора,
- (rr) (C3-C6 циклоалкокси)C1-C6 алкил,
- (ss) (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью 1-2 атомов фтора,
- (tt) (R^gR^hN)C1-C6 алкил, где R^g и R^h представляют собой независимо H или C1-C6 алкил,
- (vv) (C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкил,
- (ww) (C1-C6 алкокси)C(=O)NHC1-C6 алкил, (C3-C6 циклоалкил)SO₂-, где указанный циклоалкил необязательно замещен с помощью C1-C6 алкила,
- (aaa) (N-(C1-C3 алкил)пиридинонил)C1-C3 алкил, или
- (bbb) (Ar⁴SO₂)C1-C6 алкил.

6. Соединение по п. 5, где E представляет собой

- (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (e) гидроксидC1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (j) (гидроксид C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (o) Cyc¹C(=O)-,
- (r) hetCyc⁴C(=O)-,
- (x) Ar²C1-C6 алкил,
- (y) (Ar²)гидроксид C2-C6 алкил, или
- (oo) hetAr²C1-C6 алкил.

7. Соединение по п. 6, где E представляет собой

- (x) Ar²C1-C6 алкил или (oo) hetAr²C1-C6 алкил.

8. Соединение по п. 7, где E представляет собой $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил.

9. Соединение по п. 8, где hetAr^2 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксисC1-C6 алкила, CN и $(\text{R}^a\text{R}^b\text{N})\text{C1-C6}$ алкила.

10. Соединение по п. 6, где E представляет собой $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$, и hetCyc^4 представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси и $(\text{C1-C6 алкокси})\text{C1-C6}$ алкила.

11. Соединение по п. 10, где hetCyc^4 представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено C1-C6 алкокси.

12. Соединение по п. 3, где hetCyc^1 представляет собой пиперидинил, пирролидинил или азетидинил.

13. Соединение по п. 12, где E представляет собой:

- (a) водород,
- (b) OH,
- (c) $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$,
- (f) C1-C6 алкокси, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (g) гидроксис(C1-C6 алкокси), необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (k) $(\text{C1-C6 алкокси})\text{C}(=\text{O})-$,
- (m) $\text{HC}(=\text{O})-$,
- (r) $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$,
- (u) $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,
- (v) Ar^2 ,
- (dd) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$,

- (ff) $R^1R^2NC(=O)C1-C2$ алкил,
- (gg) $R^1R^2NC(=O)NH-$,
- (mm) $R^6C(=O)NH-$,
- (nn) $hetCyc^6$,
- (oo) $hetAr^2C1-C6$ алкил, или
- (uu) Ar^2-O- .

14. Соединение по п. 1, где D представляет собой $hetCyc^2$.

15. Соединение по п. 14, где E представляет собой

- (a) водород,
- (b) OH ,
- (c) R^aR^bN- , где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил,
- (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (e) гидроксис1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (f) C1-C6 алкокси, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (i) $(C1-C6 \text{ алкил})C(=O)-$ необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (k) $(C1-C6 \text{ алкокси})C(=O)-$,
- (o) $Cyc^1C(=O)-$,
- (w) $Ar^2C(=O)-$,
- (x) Ar^2C1-C6 алкил,
- (y) (Ar^2) гидроксис2-C6 алкил,
- (aa) $hetAr^2C(=O)-$,
- (cc) $hetAr^2(C1-C3 \text{ алкил})C(=O)-$, где алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH , C1-C6 алкила, гидроксис1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN- , где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,
- (ee) $R^1R^2N(C1-C3 \text{ алкил})C(=O)-$, где указанная алкильная часть необязательно замещена фенилом; или

- (oo) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил, или
- (qq) $(\text{C1-C6 алкокси})\text{C1-C6}$ алкил, где указанная алкоксильная часть необязательно замещена с помощью 1-3 атомов фтора.
16. Соединение по п. 1, где D представляет собой hetCyc^3 .
17. Соединение по п. 16, где E представляет собой
- (a) водород,
- (c) $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил;
- (d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (e) гидроксис C1-C6 алкил, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (i) $(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (j) $(\text{гидроксис C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,
- (k) $(\text{C1-C6 алкокси})\text{C}(=\text{O})-$,
- (o) $\text{Cyc}^1\text{C}(=\text{O})-$,
- (p) $\text{Cyc}^1(\text{C1-C6 алкил})\text{C}(=\text{O})$,
- (r) $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$,
- (w) $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})-$,
- (x) $\text{Ar}^2\text{C1-C6}$ алкил,
- (y) $(\text{Ar}^2)\text{гидроксис C2-C6}$ алкил,
- (z) $\text{Ar}^2(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксис C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$, где R^e и R^f представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членное азациклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,
- (dd) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$,
- (ee) $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C1-C3 алкил})\text{C}(=\text{O})-$,
- (mm) $\text{R}^6\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,
- (xx) $(\text{C3-C6 циклоалкокси})\text{C}(=\text{O})-$,

(zz) $\text{Ar}^4\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$, или

(oo) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил.

18. Соединение по любому одному из пп. 1-17, где hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксигC1-C6 алкила.

19. Соединение по п. 18, где hetAr^1 представляет собой пиразолил или имидазолил, необязательно замещенный C1-C6 алкилом, фторC1-C6 алкилом, дифторC1-C6 алкилом, трифторC1-C6 алкилом или гидроксигC1-C6 алкилом.

20. Соединение по п. 19, где hetAr^1 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный C1-C6 алкилом.

21. Соединение по любому одному из пп. 1-20, где X^1 представляет собой N, CH или CH_3 , X^2 представляет собой CH или N, X^3 представляет собой CH или N, и X^4 представляет собой CH или N, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

22. Соединение по п. 21, где

X^1 представляет собой N, и

X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH.

23. Соединение по любому одному из пп. 1-20, где

X^1 представляет собой CCH_3 ,

X^2 представляет собой CH, CF или N;

X^3 представляет собой CH, CF или N; и

X^4 представляет собой CH, CF или N;

где один из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

24. Соединение по любому одному из пп. 1-20, где

X^1 представляет собой CH, CCH_3 , CF, CCl или N;

X^2 представляет собой CH, CF или N;

X^3 представляет собой CH, CF или N; и

X^4 представляет собой CH, CF или N,

где два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N.

25. Соединение по п. 24, где X^1 и X^2 представляют собой N, и X^3 и X^4 представляют собой CH или CF.

26. Соединение по п. 24, где X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CN или CF.

27. Соединение по любому одному из пп. 1-20, где X^1 представляет собой CN или CH_3 , и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CN.

28. Соединение по любому одному из пп. 1-27, где A представляет собой H, Cl, CN, Br, CH_3 или CH_2CH_3 .

29. Соединение по п. 28, где A представляет собой H.

30. Соединение по п. 28, где A представляет собой Cl.

31. Соединение по п. 28, где A представляет собой CN.

32. Соединение по п. 1, где:

X^1 представляет собой N, и каждый из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CN;

A представляет собой CN или Cl;

B представляет собой hetAr^1 ;

hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила;

D представляет собой hetCyc^1 ; и

hetCyc^1 представляет собой пиперазинил.

33. Соединение по п. 1, где:

X^1 представляет собой N, и каждый из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CN;

A представляет собой CN;

B представляет собой hetAr^1 ;

hetAr^1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 2 кольцевых атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила;

D представляет собой hetCyc^1 ;

hetCyc^1 представляет собой пиперазинил;

Е представляет собой (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, (j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора, или (r) hetCyc⁴C(=O)-; и

hetCyc⁴ представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью C1-C6 алкокси.

34. Соединение по п. 1, где:

X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой CH;

A представляет собой H, Cl или CN;

B представляет собой hetAr¹;

hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила и hetCyc^a;

D представляет собой hetCyc¹;

hetCyc¹ представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила;

E представляет собой

(a) водород,

(i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

(j) (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный с помощью от одного до трех атомов фтора,

(k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

(ee) R¹R²N(C1-C3 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена фенилом, или

(ii) (C1-C6 алкил)SO₂-;

R¹ представляет собой H или C1-C6 алкил;

R² представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), Cys³, гидроксисC1-C6 алкил (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный с помощью 1-3 атомов фтора), (C1-C6 алкокси(C(=O), hetCys⁷, Ar³ или Ar³C1-C3 алкил-;

Cys³ представляет собой 3-6 членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкокси, OH и галогена;

Ar³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила и трифторC1-C3 алкила; и

hetCys⁷ представляет собой 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, где указанное кольцо необязательно замещено C1-C6 алкилом.

35. Соединение по п. 1, где:

X¹ представляет собой N, и каждый из X², X³ и X⁴ представляет собой CH;

A представляет собой CN;

hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксисC1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила и hetCys^a;

D представляет собой hetCys¹;

hetCys¹ представляет собой пиперазинил;

E представляет собой (x) Ar²C1-C6 алкил или (oo) hetAr²C1-C6 алкил;

Ar² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, CN, 5-6 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и RⁱR^jN-, где Rⁱ и R^j представляют собой независимо H и C1-C6 алкил; и

hetAr² представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN и R'R''N-, где R' и R'' представляют собой независимо H или C1-C3 алкил.

36. Соединение по п. 35, где hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 кольцевых атомов азота, где гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила и гидроксисC1-C6 алкила.

37. Соединение по п. 36, где hetAr¹ представляет собой пиразолил, необязательно замещенный C1-C6 алкилом.

38. Соединение по любому одному из пп. 35-37, где E представляет собой hetAr²C1-C6 алкил.

39. Соединение по п. 38, где hetAr² представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора), гидроксисC1-C6 алкила, CN и (R^aR^bN)C1-C6 алкила.

40. Соединение по п. 39, где hetAr² представляет собой пиридил, необязательно замещенный с помощью C1-C6 алкокси (необязательно замещенного с помощью 1-3 атомов фтора).

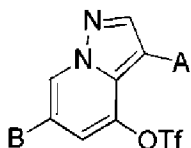
41. Соединение по п. 1, выбранное из любого одного из

соединений примеров 1-567, 569-570, 572, 574-654, и 656-744, или его фармацевтически приемлемая соль.

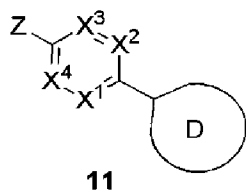
42. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 1-41, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

43. Способ получения соединения общей формулы I по п. 1, включающий:

(а) для соединения по п. 1, где E представляет собой H и A, B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , и D определены в п. 1, реакцию сочетания соответствующего соединения, имеющего формулу



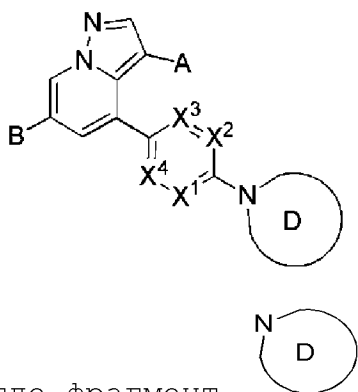
где A и B определены в п. 1, с соединением, имеющим формулу 11



В присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда, и в присутствии основания, где Z представляет собой $B(OR^a)(OR^b)$, и R^a и R^b представляют собой H или (1-6C) алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью 1-4

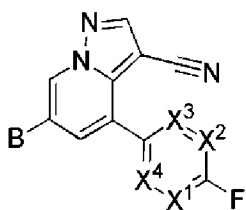
заместителей, выбранных из C1-C3 алкила, кольцо  определено для hetCys¹, hetCys² и hetCys³ формулы I, и X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены для формулы B, и затем удаление защитной группы на кольце D в случае ее присутствия; или

(b) для соединения по п. 1 где A, B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , D и E определены в п. 1, за исключением того, что E не является водородом, функционализацию соответствующего соединения, имеющего формулу



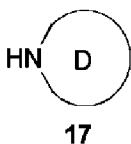
где фрагмент  определен для hetCys¹, hetCys² и hetCys³ формулы I, и A, B, X¹, X², X³ и X⁴ определены для общей формулы I; или

(с) для соединения по п. 1 где A представляет собой CN, D определено в п. 1, при условии, что кольцо D соединено с кольцом, определяемым с помощью X¹, X², X³ и X⁴, через кольцевой атом азота в кольце D, X¹, X², X³, X⁴ определены в п. 1, при условии, что, по меньшей мере, один из X¹ и X² представляет собой азот, и E определен в п. 1, реакцию соответствующего соединения, имеющего формулу 15



15

где B, X¹, X², X³ и X⁴ определены в п. 1, при условии, что, по меньшей мере, один из X¹ и X² представляет собой азот, с соответствующим соединением, имеющим формулу 17

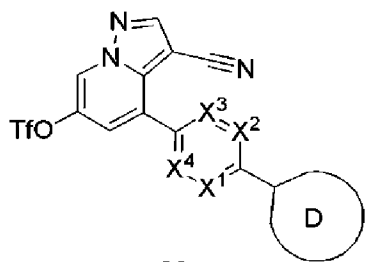


17

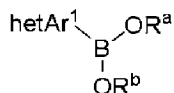


в присутствии основания, где кольцо  определено для hetCys¹, hetCys² и hetCys³ формулы I; или

(d) для соединения по п. 1, где A представляет собой CN, E представляет собой H, и B, X¹, X², X³, X⁴ и D определены в п. 1, реакцию соответствующего соединения, имеющего формулу 22

**22**

где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и D определены в п.1, с бороновым эфиром, имеющим формулу



где hetAr^1 определен в п. 1, и R^a и R^b представляют собой H или (1-6C)алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо, необязательно замещенное с помощью 1-4 заместителей, выбранных из C1-C3 алкила, в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда, и в присутствии основания; и

удаление любых защитных групп и, необязательно, образование его фармацевтически приемлемой соли или выделение сольвата свободного основания или его соли.

44. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает введение пациенту эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтической композиции по п. 42.

45. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает (a) определение, связан ли рак с дисрегуляцией гена RET, RET киназы или с дисрегуляцией экспрессии или активности или уровня любого из них; и (b) в случае, если определено, что рак связан с дисрегуляцией гена RET, RET киназы или с дисрегуляцией экспрессии или активности или уровня любого из них, то введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или фармацевтической композиции по п. 42.

46. Способ лечения RET-связанного рака у пациента, где способ включает введение пациенту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака, терапевтически

эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 42.

47. Способ лечения RET-связанного рака у пациента, где способ включает:

определение, является ли рак у пациента RET-связанным раком; и

введение пациенту, у которого определили наличие RET-связанного рака, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 42.

48. Способ лечения пациента, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции по п. 42 пациенту, имеющему историю болезни, в которой указано, что пациент имеет дисрегуляцию гена RET, RET киназы или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них.

49. Способ выбора лечения для пациента, где способ включает выбор лечения, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 42, для пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака.

50. Способ выбора лечения для пациента, имеющего рак, где способ включает:

определение, является ли рак у пациента RET-связанным раком; и

выбор лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 42, для пациента, у которого определено наличие RET-связанного рака.

51. Способ выбора пациента для лечения, включающего

введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соль или сольвата или фармацевтической композиции по п. 42, где способ включает:

идентификацию пациента, имеющего RET-связанный рак; и

выбор пациента для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 42.

52. Способ выбора пациента, имеющего рак, для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 42, где способ включает:

определение, является ли рак у пациента RET-связанным раком; и

выбор пациента, у которого было определено наличие RET-связанного рака, для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 42.

53. Способ по любому одному из пп. 47, 50 и 52, где стадия определения, является ли рак у пациента RET-связанным раком, включает проведение исследования для обнаружения дисрегуляции гена RET, киназного белка RET или дисрегуляции экспрессии или активности или уровня любого из них в образце, взятом у пациента.

54. Способ по п. 53, дополнительно включающий:

взятие образца у пациента.

55. Способ по п. 54, где образцом является биоптат.

56. Способ по любому одному из пп. 53-55, где исследование выбирают из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, фермент-связанного иммуносорбентного исследования и анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

57. Способ по п. 56, где анализ методом FISH представляет

собой анализ методом FISH с зондом Break Apart.

58. Способ по п. 56, где секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование нового поколения.

59. Способ по любому одному из пп. 53-58, где дисрегуляция гена RET, киназного белка RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET.

60. Способ по п. 59, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих положений аминокислот: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 432, 510, 511, 515, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 686, 691, 694, 700, 706, 713, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 818, 819, 823, 826, 833, 841, 843, 844, 848, 852, 866, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 919, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

61. Способ по п. 60, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих положений аминокислот: 32, 34, 40, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 510, 511, 515, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 686, 691, 694, 700, 706, 713, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 790, 791, 804, 805, 806, 818, 819, 823, 826, 833, 841, 843, 844, 848, 852, 866, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 901, 904, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 982, 1009, 1017, 1041 и 1064.

62. Способ по п. 61, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен: S32L, D34S, L40P, P64L,

R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, A510V, E511K, C515S, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, I602V, R600Q, K603Q, K603E, Y606C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, S686N, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, L790F, Y791F, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, E818K, S819I, G823E, Y826M, R833C, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, A866W, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, R897Q, D898V, E901K, S904F, S904C, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, R982C, M1009V, D1017N, V1041G и M1064T.

63. Способ по п. 59, где одна или более точечных мутаций в гене RET происходит в одном или более из экзонов 10, 11, 13, 14, 15 и 16 человеческого гена RET.

64. Способ по любому одному из пп. 53-58, где дисрегуляция гена RET, киназного белка RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой слитый ген RET.

65. Способ по п. 54, где слитый ген RET выбирают из группы, состоящей из: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, ELKS-RET, RET-ELKS, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PCM1, RET-PPKAR1A, RET-TRIM24, RET-RFG9, RFP-RET, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, PPKAR1A-RET, RFG8/RET, RET/RFG8, H4-RET, ACBD5-RET, PTCex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET и MPRIP-RET.

66. Способ по любому одному из пп. 46, 47 и 50-65, где RET-связанный рак выбирают из группы, состоящей из рака легких,

папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивного рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественных эндокринных неоплазий типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярного почечно-клеточного рака, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

67. Способ по п. 66, где рак представляет собой связанный со слитым RET рак легких или медуллярный рак щитовидной железы.

68. Способ по п. 66, где рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легких, клеточную карциному бронхиол легких или аденокарциному легких.

69. Способ по любому одному из пп. 44-68, где соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально.

70. Способ по любому одному из пп. 44-69, дополнительно включающий применение дополнительной терапии или терапевтического средства у пациента.

71. Способ по п. 70, где указанную дополнительную терапию или терапевтическое средство выбирают из лучевой терапии, цитотоксичных химиотерапевтических средств, таргетированных в отношении киназы терапевтических средств, модуляторов апоптоза, ингибиторов сигнальной трансдукции, терапевтических средств, таргетированных на иммунный ответ, и терапевтических средств, таргетированных на ангиогенез.

72. Способ по п. 71, где указанное дополнительное терапевтическое средство выбирают из одного или более таргетированных в отношении киназы терапевтических средств.

73. Способ по любому одному из пп. 70-72, где соединение по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно в виде отдельных доз.

74. Способ по любому одному из пп. 70-72, где соединение по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемую

соль или сольват и дополнительное терапевтическое средство вводят в виде отдельных доз последовательно в любом порядке.

75. Применение соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соль или сольвата для производства лекарственного средства для лечения RET-связанного рака у пациента.

76. Применение по п. 75, где RET-связанный рак представляет собой рак, имеющий дисрегуляции гена RET, киназного белка RET или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них.

77. Применение по п. 76, где дисрегуляция гена RET, киназного белка RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET.

78. Применение по п. 77, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих положений аминокислот: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 432, 510, 511, 515, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 686, 691, 694, 700, 706, 713, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 818, 819, 823, 826, 833, 841, 843, 844, 848, 852, 866, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 919, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

79. Применение по п. 78, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих положений аминокислот: 32, 34, 40, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 510, 511, 515, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 686, 691, 694, 700, 706, 713, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769,

770, 771, 777, 778, 781, 790, 791, 804, 805, 806, 818, 819, 823, 826, 833, 841, 843, 844, 848, 852, 866, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 901, 904, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 982, 1009, 1017, 1041 и 1064.

80. Применение по п. 79, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен: S32L, D34S, L40P, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, A510V, E511K, C515S, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, S686N, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, L790F, Y791F, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, E818K, S819I, G823E, Y826M, R833C, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, A866W, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, R897Q, D898V, E901K, S904F, S904C, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, R982C, M1009V, D1017N, V1041G и M1064T.

81. Применение по п. 77, где одна или более точечных мутаций в гене RET происходит в одном или более из экзонов 10, 11, 13, 14, 15 и 16 человеческого гена RET.

82. Применение по п. 76, где дисрегуляция гена RET, киназного белка RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой слитый ген RET.

83. Применение по п. 82, где слитый ген RET выбирают из группы, состоящей из: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, ELKS-RET, RET-ELKS, FGFR10P-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PCM1, RET-PPKAR1A, RET-TRIM24,

RET-RFG9, RFP-RET, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, PPKAR1A-RET, RFG8/RET, RET/RFG8, H4-RET, ACBD5-RET, PTCex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET и MPRIP-RET.

84. Применение по любому одному из пп. 75-83, где RET-связанный рак выбирают из группы, состоящей из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивного рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественных эндокринных неоплазий типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярного почечно-клеточного рака, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

85. Способ по п. 84, где рак представляет собой связанный со слитым RET рак легких или медуллярный рак щитовидной железы.

86. Применение по п. 84, где рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легких, клеточную карциному бронхиол легких или аденокарциному легких.

87. Применение по любому одному из пп. 75-86, где лекарственное средство приготавливают для перорального введения.

88. Соединение по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения при лечении пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-связанного рака.

89. Соединение по п. 86, где RET-связанный рак представляет собой рак, имеющий дисрегуляцию гена RET, киназного белка RET или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них.

90. Соединение по п. 89, где дисрегуляция гена RET, киназного белка RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET.

91. Соединение по п. 90, где одна или более точечных

мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих положений аминокислот: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 432, 510, 511, 515, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 686, 691, 694, 700, 706, 713, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 818, 819, 823, 826, 833, 841, 843, 844, 848, 852, 866, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 919, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

92. Соединение по п. 91, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих положений аминокислот: 32, 34, 40, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 510, 511, 515, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 686, 691, 694, 700, 706, 713, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 790, 791, 804, 805, 806, 818, 819, 823, 826, 833, 841, 843, 844, 848, 852, 866, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 901, 904, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 982, 1009, 1017, 1041 и 1064.

93. Соединение по п. 92, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен: S32L, D34S, L40P, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, A510V, E511K, C515S, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F,

C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, S686N, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, L790F, Y791F, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, E818K, S819I, G823E, Y826M, R833C, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, A866W, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, R897Q, D898V, E901K, S904F, S904C, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, R982C, M1009V, D1017N, V1041G и M1064T.

94. Соединение по п. 90, где одна или более точечных мутаций в гене RET происходит в одном или более из экзонов 10, 11, 13, 14, 15 и 16 человеческого гена RET.

95. Соединение по п. 89, где дисрегуляция гена RET, киназного белка RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой слитый ген RET.

96. Соединение по п. 95, где слитый ген RET выбирают из группы, состоящей из: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, ELKS-RET, RET-ELKS, FGFR10P-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PCM1, RET-PPKAR1A, RET-TRIM24, RET-RFG9, RFP-RET, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, PPKAR1A-RET, RFG8/RET, RET/RFG8, H4-RET, ACBD5-RET, PTCex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET и MPRIP-RET.

97. Соединение по любому одному из пп. 86-96, где RET-связанный рак выбирают из группы, состоящей из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивного рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественных эндокринных неоплазий типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярного почечно-клеточного рака, ганглионейроматоза слизистой оболочки

желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

98. Способ по п. 97, где рак представляет собой связанный со слитым RET рак легких или медуллярный рак щитовидной железы.

99. Соединение по п. 97, где рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легких, клеточную карциному бронхиол легких или аденокарциному легких.

100. Способ ингибирования активности RET киназы в клетках млекопитающего, где способ включает контактирование клеток млекопитающего с соединением по любому одному из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

101. Способ по п. 99, где контактирование происходит *in vivo*.

102. Способ по п. 99, где контактирование происходит *in vitro*.

103. Способ по любому одному из пп. 99-102, где клетки млекопитающего являются раковыми клетками млекопитающего.

104. Способ по п. 103, где раковые клетки млекопитающего являются клетками RET-связанного рака млекопитающего.

105. Способ по любому одному из пп. 99-104, где клетки имеют дисрегуляцию гена RET, киназного белка RET или дисрегуляцию экспрессии или активности или уровня любого из них.

106. Способ по п. 105, где дисрегуляция гена RET, киназного белка RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET.

107. Способ по п. 106, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих положений аминокислот: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 432, 510, 511, 515, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 686, 691, 694, 700, 706, 713, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 818, 819, 823, 826, 833, 841, 843, 844, 848, 852, 866, 873, 876, 881, 882,

883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 919, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

108. Способ по п. 107, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих положений аминокислот: 32, 34, 40, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 510, 511, 515, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 686, 691, 694, 700, 706, 713, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 790, 791, 804, 805, 806, 818, 819, 823, 826, 833, 841, 843, 844, 848, 852, 866, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 901, 904, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 982, 1009, 1017, 1041 и 1064.

109. Способ по п. 108, где одна или более точечных мутаций в гене RET приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен: S32L, D34S, L40P, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, A510V, E511K, C515S, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, R600Q, I602V, K603Q, K603C, Y606C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, S686N, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, L790F, Y791F, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, E818K, S819I, G823E, Y826M, R833C, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, A866W, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, R897Q, D898V, E901K, S904F, S904C, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L,

R972G, R982C, M1009V, D1017N, V1041G и M1064T.

110. Способ по п. 105, где одна или более точечных мутаций в гене RET происходит в одном или более из экзонов 10, 11, 13, 14, 15 и 16 человеческого гена RET.

111. Способ по п. 105, где дисрегуляция гена RET, киназного белка RET или дисрегуляция экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой слитый ген RET.

112. Способ по п. 111, где слитый ген RET выбирают из группы, состоящей из: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, ELKS-RET, RET-ELKS, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PCM1, RET-PPKAR1A, RET-TRIM24, RET-RFG9, RFP-RET, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, PPKAR1A-RET, RFG8/RET, RET/RFG8, H4-RET, ACBD5-RET, PTCex9-RET, MYH13-RET, PIBR1-RET, KIAA1217-RET и MPRIP-RET.

113. Способ лечения синдрома раздраженного кишечника у пациента, где способ включает введение пациенту, идентифицированному или диагностированному как имеющего синдром раздраженного кишечника, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 42.

114. Способ снижения боли, связанной с синдромом раздраженного кишечника у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает введение пациенту, идентифицированному или диагностированному как имеющего синдром раздраженного кишечника, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 42.

115. Способ ингибирования метастазирования рака у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы I по любому одному из пп. 1-41, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 42.

116. Способ по п. 115, где соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в комбинации с другим химиотерапевтическим средством.

117. Способ лечения субъекта, имеющего рак, где способы включают:

(a) введение одной или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, субъекту в течение периода времени;

(b) после стадии (a), определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, по меньшей мере, одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом со стадии (a); и

(c) введение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые, по меньшей мере, имеют одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом со стадии (a); или

(d) введение дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом со стадии (a) субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET, которые наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом со стадии (a).

118. Способ по п. 117, где противораковое средство на стадии (c) является другим ингибитором RET.

119. Способ по п. 118, где противораковое средство на стадии (с) является таким же ингибитором RET, как вводимый на стадии (а).

120. Способ по п. 117, где субъекту вводят дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом со стадии (а), и способ дополнительно включает (е) введение еще одного противоракового средства субъекту.

121. Способ по п. 120, где противораковое средство на стадии (е) является еще одним ингибитором RET.

122. Способ по п. 121, где противораковое средство на стадии (е) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

123. Способ лечения субъекта, имеющего рак, где способ включает:

(а) введение одной или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, субъекту в течение периода времени;

(b) после стадии (а), определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, по меньшей мере, одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом со стадии (а);

(с) введение другого ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом со стадии (а) в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые, по меньшей мере, имеют одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (а); или

(d) введение дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (a) субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET (которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом стадии (a), например, аминокислотная замена в положении 804, например, V804M, V804L или V804E).

124. Способ по п. 123, где противораковое средство на стадии (c) является еще одним ингибитором RET.

125. Способ по п. 124, где противораковое средство на стадии (c) является таким же ингибитором RET, как вводимый на стадии (a).

126. Способ по п. 123, где субъекту вводят дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом со стадии (a), и способ дополнительно включает (e) введение еще одного противоракового средства.

127. Способ по п. 126, где противораковое средство на стадии (e) является еще одним ингибитором RET.

128. Способ по п. 127, где противораковое средство на стадии (e) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

129. Способ лечения субъекта, имеющего рак, где способ включает:

(a) определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, имеющего рак и которому ранее вводили одну или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее

вводили субъекту; и

(b) введение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые, по меньшей мере, имеют одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту; или

(d) введение дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту.

130. Способ по п. 129, где противораковое средство на стадии (b) является еще одним ингибитором RET.

131. Способ по п. 130, где противораковое средство на стадии (b) является таким же ингибитором RET, который ранее вводили субъекту.

132. Способ по п. 131, где субъекту вводят дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, и способ дополнительно включает (d) введение еще одного противоракового средства субъекту.

133. Способ по п. 132, где противораковое средство на стадии (d) является еще одним противораковым средством.

134. Способ по п. 133, где противораковое средство на стадии (d) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

135. Способ лечения субъекта, имеющего рак, где способ включает:

(а) определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, имеющего рак и которому ранее вводили одну или более доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту; и

(b) введение другого ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом и отличается от ранее вводимого субъекту в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством, субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые, по меньшей мере, имеют одну мутацию, вызывающую резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту; или

(с) введение дополнительных доз ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту, если субъект имеет раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, который ранее вводили субъекту.

136. Способ по п. 135, где противораковое средство на стадии (b) является еще одним ингибитором RET.

137. Способ по п. 136, где противораковое средство на стадии (b) является таким же ингибитором RET, который не

является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимым субъекту.

138. Способ по п. 135, где субъекту вводят дополнительные дозы ингибитора RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, ранее вводимого субъекту, и способ дополнительно включает введение еще одного противоракового средства субъекту.

139. Способ по п. 138, где противораковое средство на стадии (с) является еще одним ингибитором RET.

140. Способ по п. 139, где противораковое средство на стадии (с) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

141. Способ лечения субъекта, имеющего рак, где способ включает:

(а) введение одной или более доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в течение периода времени;

(b) после стадии (а), определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом у субъекта, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (а); и

(с) введение другого ингибитора RET в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством субъекту, имеющему раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (а); или

(d) введение дополнительных доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (а) субъекту, имеющему раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой

солью или сольватом стадии (a).

142. Способ по п. 141, где другой ингибитор RET стадии (c) является соединением, которое не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

143. Способ по п. 141, где другой ингибитор RET стадии (c) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, которое отличается от соединения, вводимого на стадии (a).

144. Способ по п. 141, где противораковое средство на стадии (c) является другим ингибитором RET.

145. Способ по п. 144, где противораковое средство на стадии (c) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

146. Способ по п. 144, где противораковое средство на стадии (c) является таким же соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, вводимым на стадии (a).

147. Способ по п. 141, где субъекту вводят дополнительные дозы соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата стадии (a), и способ дополнительно включает (e) введение еще одного противоракового средства субъекту.

148. Способ по п. 147, где противораковое средство на стадии (e) является еще одним ингибитором RET.

149. Способ по п. 148, где противораковое средство на стадии (e) является ингибитором RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

150. Способ по п. 148, где противораковое средство на стадии (e) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, которое отличается от соединения стадии (a).

151. Способ лечения субъекта, имеющего рак, где способ включает:

(a) определение, имеют ли раковые клетки в образце, взятом

у субъекта, имеющего рак и которому ранее вводили одну или более доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, который ранее вводили субъекту;

(b) введение другого ингибитора RET в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством субъекту, имеющему раковые клетки, которые имеют одну или более мутаций, вызывающих резистентность к ингибитору RET, которые наделяют раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению с помощью соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое ранее вводили субъекту; или

(c) введение дополнительных доз соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, ранее вводимого субъекту, имеющему раковые клетки, которые не имеют мутации, вызывающей резистентность к ингибитору RET, которая наделяет раковые клетки или опухоль повышенной резистентностью к лечению соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватам, который ранее вводили субъекту.

152. Способ по п. 151, где другой ингибитор RET стадии (b) является соединением, которое не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

153. Способ по п. 151, где другой ингибитор RET стадии (b) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, которое отличается от соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, ранее вводимого субъекту.

154. Способ по п. 151, где противораковое средство на стадии (b) является ингибитором RET.

155. Способ по п. 151, где противораковое средство на стадии (b) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

156. Способ по п. 151, где противораковое средство на

стадии (b) является таким же соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, как соединение, ранее вводимое субъекту.

157. Способ по п. 151, где субъекту вводят дополнительные дозы соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое ранее вводили субъекту, и способ дополнительно включает (d) введение еще одного противоракового средства субъекту.

158. Способ по п. 157, где противораковое средство на стадии (d) является еще одним ингибитором RET.

159. Способ по п. 158, где противораковое средство на стадии (d) является ингибитором RET, который не является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

160. Способ по п. 158, где противораковое средство на стадии (d) является соединением общей формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, которое отличается от соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, ранее вводимого субъекту.