(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201990939 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.09.30

(22) Дата подачи заявки
2017.10.10

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-a]ПИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ RET КИНАЗЫ

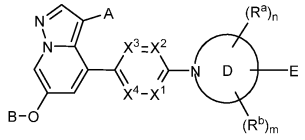
(31) **62/406,275; 62/447,849; 62/491,180; 62/531,690; 62/566,030**
(32) **2016.10.10; 2017.01.18; 2017.04.27; 2017.07.12; 2017.09.29**
(33) **US**
(86) **PCT/US2017/055993**
(87) **WO 2018/071454 2018.04.19**

(71) Заявитель:
ЭРРЕЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Эндрюс Стивен В., Эроноу Шон, Блейк Джеймс Ф., Брэндхьюбер Барбара Дж., Коллиер Джеймс, Кук Адам, Хаас Джулия, Цзян Юйтун, Колаковски Габриэлль Р., Макфаддин Элизабет А., Маккинни Меган Л., Макналти Орен Т., Меткалф Эндрю Т., Морено Дэвид А., Раманн Джинелль А., Танг Тони П., Рен Ли, Уоллс Шейн М. (US)

(74) Представитель:
Парамонова К.В., Угрюмов В.М., Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О., Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В., Лыу Т.Н., Строкова О.В., Осипенко Н.В. (RU)

(57) В данном документе предложены соединения формулы I



I

или их фармацевтически приемлемая соль, или сольват, где A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, E, R^a, R^b, n и m имеют значения, приведенные в описании, которые являются ингибиторами RET киназы и полезны при лечении и профилактике заболеваний, которые могут лечиться ингибитором RET киназы, включая заболевания и расстройства, связанные с RET.

201990939 A1

201990939 A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-А]ПИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ RET КИНАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В настоящей заявке заявка испрашивается приоритет по предварительным заявке США № 62/566030, поданной 29 сентября 2017 года; № 62/531690, поданной 12 июля 2017 г.; №62/491180, поданной 27 апреля 2017 г.; №62/447849, поданной 18 января 2017 г.; и №62/406275, поданной 10 октября 2017 года, каждая из которых включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее раскрытие относится к новым соединениям, которые ингибируют перегруппированную во время трансфекции (RET) киназу, фармацевтическим композициям, содержащим соединения, способам получения соединений и применению соединений в терапии. Более конкретно, настоящее раскрытие относится к замещенным пиразоло[1,5-а]пиридиновым соединенеиям, которые могут использоваться для лечения и профилактики заболеваний, которые можно лечить ингибитором RET киназы, включая заболевания и расстройства, связанные с RET.

[0003] RET является однопроходным трансмембранным рецептором, принадлежащим к суперсемейству тирозинкиназ, который необходим для нормального развития, созревания и поддержания некоторых тканей и типов клеток (Mulligan, LM, *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 173-186). Внеклеточная часть RET-киназы содержит четыре кальций-зависимых кадгерин-подобных повтора, участвующих в связывании лиганда, и около мембранную область, богатую цистеином, необходимую для правильной укладки внеклеточного домена RET, в то время как цитоплазматическая часть рецептора включает два субдомена тирозинкиназы.

[0004] Передача сигналов RET обеспечивается связыванием группы растворимых белков нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GFL), лигандов семейства (GFL), 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 рецепторных тирозинкиназ, RET не связывается напрямую с GFL и требует дополнительного корецептора: то есть одного из четырех членов семейства рецепторов α (GFRα) семейства GDNF, которые связаны с поверхностью клетки посредством

гликозилфосфатидилинозитольной связи. Члены семейства GFL и GFRα образуют бинарные комплексы, которые в свою очередь связываются с RETи рекрутируют её в обогащенные холестерином субдомены мембраны, которые известны как липидные рафты, где происходит передача сигналов RET.

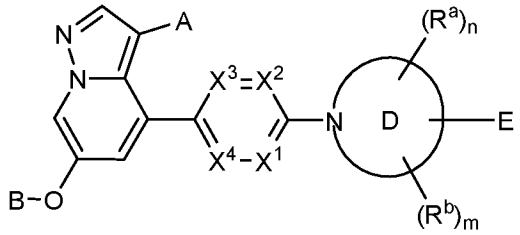
[0005] При связывании комплекса лиганд-ко-рецептор димеризация RET и аутофосфорилирование внутриклеточных остатков тирозина рекрутируют адаптерные и сигнальные белки для стимуляции множественных низходящих сигнальных путей. Связывание адапторного белка с данными сайтами связывания приводит к активации сигнальных путей Ras-MAPK и PI3K-Akt/mTOR или к рекрутированию семейства убиквитин-лигаз CBL, которые берут участие в подавлении RET опосредованных функций.

[0006] Аномальная экспрессия RET и/или активность были установлены при различных видах рака и при желудочно-кишечных расстройствах, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Было обнаружено, что замещенные пиразоло[1,5-a]пиридиновые соединения являются ингибиторами RET-киназы, и могут быть использованы для лечения заболеваний, таких как пролиферативные заболевания, таких как рак.

[0008] Соответственно, в данном документе предложено соединение формулы **I:**



I

[0009] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, E, R^a, R^b, n являются такими, как определено в данном документе.

[0010] Кроме того, в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0011] Кроме того, в данном документе предложен способ ингибирования пролиферации клеток, in vitro или in vivo, причем указанный способ включает приведение

в контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или его фармацевтической композицию, как определено в данном документе.

[0012] Кроме того, в данном документе предложен способ лечения ассоциированного с RET заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе.

[0013] Кроме того, в данном документе предложен способ лечения рака и/или ингибирования метастазирования, связанного с конкретным видом рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0014] Кроме того, в данном документе предложен способ лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) и/или боли, связанной с СРК, у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указаный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0015] Кроме того, предложен способ оказания поддерживающей помощи больному раком, включая предотвращение или минимизацию желудочно-кишечных расстройств, таких как диарея, связанныхс лечением, включая химиотерапию, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0016] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для использования в терапии.

[0017] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для использования в лечении рака и/или ингибировании метастазирования, связанного с конкретным видом рака.

[0018] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для использования в лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) или боли, связанной с СРК.

[0019] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для использования при оказании поддерживающей помощи больному раком, включая профилактику или минимизацию желудочно-кишечных расстройств, таких как диарея, связанных с лечением, включая химиотерапию.

[0020] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, для использования в ингибировании активности киназы RET.

[0021] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для использования в лечении ассоциированной с RET болезни или расстройства.

[0022] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения рака и/или ингибирования метастазирования, связанного с конкретным видом рака.

[0023] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, как определено в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) или боли, связанной с СРК.

[0024] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, как определено в данном документе, для производства лекарственного средства для оказания поддерживающей помощи больному раком, включая предотвращение или минимизацию желудочно-кишечныхрасстройств, таких как диарея, связанных с лечением, включая химиотерапию.

[0025] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, как определено в данном документе, для производства лекарственного средства для ингибирования активности RET киназы.

[0026] Кроме того, в данном документе предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, как определено в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения ассоциированной с RET болезни или расстройства.

[0027] Также в данном документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий (a) определение того, связан ли рак с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них (например, RET-ассоциированный рак); и, (b) в случае определения рака как связанного с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них (например, RET-ассоциированного рака), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции.

[0028] Также в данном документе предложена фармацевтическая комбинация для лечения рака (например, RET-ассоциированного рака, такого как RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET) у нуждающегося в этом пациента, которая содержит (a) соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) дополнительный терапевтический агент и, (c) необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль или сольват и дополнительное лекарственное средство приготовлены в виде отдельных композиций или дозировок для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, при этом количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства вместе эффективны при лечении рака. Также в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию. Также в данном документе предложено применение такой комбинации для приготовления лекарственного средства для лечения рака. Также в данном документе предложены коммерческая упаковка или продукт, содержащие такую комбинацию в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; и для осуществления способа лечения рака у нуждающегося в этом пациента.

[0029] Также в данном документе предложен способ реверсии или предотвращения приобретенной резистентности к противораковому лекарственному препарату, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту с повышенным риском развития резистентности к противораковому лекарственному препарату или уже имеющему приобретенную резистентность. В некоторых вариантах реализации изобретения пациенту вводят дозу противоракового лекарственного препарата (например, практически в то же время, когда пациенту вводят дозу соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата).

[0030] Также в данном документе предложен способ замедления и/или предотвращения развития рака, резистентного к противораковому лекарственному препарату, у индивида, включающий введение индивиду эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата до, во время или после введения эффективного количества противоракового лекарственного препарата.

[0031] Также в данном документе предложен способ лечения индивида с раком, который имеет повышенную вероятность развития резистентности к противораковому лекарственному препарату, включающий введение индивиду (a) эффективного количества соединения формулы I до, во время или после введения (b) эффективного количества противоракового лекарственного препарата.

[0032] Также предложены способы лечения индивида с RET-ассоциированным раком, который имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, которые повышают резистентность рака к первому ингибитору RET (например, замена в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E, и/или одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблице 3 и 4), которые включают введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата до, во время или после введения другого противоракового лекарственного препарата (например, второго ингибитора RET-киназы).

[0033] Также предложены способы лечения индивида с RET-ассоциированным раком, которые включают введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата до, во время или после введения другого противоракового лекарственного препарата (например, первого ингибитора RET-киназы).

[0034] Также в данном документе предложен способ лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) у нуждающегося в этом пациента, включающий (a) определение того, связан ли СРК с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них; и, (b) в случае определения СРК как связанного с

дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции.

[0035] Также в данном документе предложена фармацевтическая комбинация для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) у нуждающегося в этом пациента, которая содержит (a) соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) дополнительный терапевтический агент и, (c) необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения СРК, при этом количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства вместе эффективны при лечении СРК. Также в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию. Также в данном документе предложено применение такой комбинации для приготовления лекарственного средства для лечения СРК. Также в данном документе предложены коммерческая упаковка или продукт, содержащие такую комбинацию в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; и для осуществления способа лечения СРК у нуждающегося в этом пациента.

[0036] Также в данном документе предложен способ приготовления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

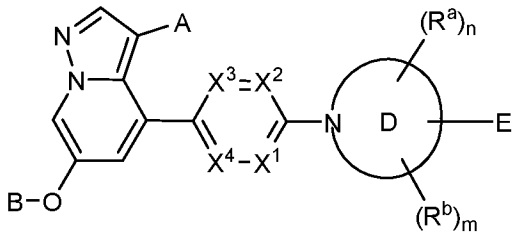
[0037] Также в данном документе предложены соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, полученные способом приготовления соединения по определению данного документа.

[0038] Если не указано иное, все технические и научные термины, употребляемые в данном документе, имеют такие же значения, которые обычно подразумеваются специалистом в области техники, к которой относится это изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в данном изобретении; также можно применять другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не подразумевают ограничения. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, значения в базах данных и другие ссылки, упоминаемые в данном документе, в полном объеме включены посредством ссылки. В случае противоречия приоритет имеет данное описание, включая определения.

[0039] Другие признаки и преимущества изобретения станут очевидны из нижеприведенного подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0040] В данном документе предложено соединение формулы **I**



I

[0041] и его фармацевтически приемлемые соли, и сольваты, где:

[0042] X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CCH_3, CF или N, где ноль, один или два из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N;

[0043] A представляет собой H, CN, Cl, метил, этил или циклопропил;

[0044] B представляет собой:

[0045] (a) водород,

[0046] (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[0047] (c) гидрокси-C2-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

[0048] (d) дигидрокси-C3-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

[0049] (e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[0050] (m) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[0051] (g) гетAr^1C1-C3 алкил, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещено одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями;

[0052] (h) (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил, где указанный циклоалкил необязательно замещен OH,

[0053] (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкил-,

[0054] (j) гетCyc[a];

(k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила;

[0055] (l) (R^1R^2N)C(=O)-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила, или

[0056] (m) гетCyc[a]C(=O)C1-C6 алкил-;

[0057] гетCyc[a] представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6-алкила-, галогена, (C1-C6-алкил)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо или (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[0058] Кольцо D представляет собой (i) насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который является азотом, (ii) насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, которое является азотом, или (iii) насыщенная 7-11-членная гетероспироциклическая кольцевая система, содержащая один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот;

[0059] каждый R^a независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фторами), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-;

[0060] R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc[b]CH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 - алкокси, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc[b], гетAr[a], C1-C6 алкокси-или R'R"N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещена двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где каждый R' и R" независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1, и R', и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетCyc[b](C1-C3 алкил)OCH_2-, (k) гетCyc[b]C(=O)NH-или (l) гетAr[a]C(=O)NH-;

[0061] гетCyc[b] представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо или 7-10-членное гетероспироциклическое кольцо, причем каждое кольцо имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетCyc[b] необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, атома фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6

алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C (=O)-, C1-C6 алкокси и R'R"N-, где R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил;

[0062] гетAr^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем гетAr^a необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора),

[0063] R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил;

[0064] R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил) SO$_2$-, R^{e}R^{f}N- и (R^{e}R^{f}N)C1-C6 алкила, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом;

[0065] n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0066] m равно 0 или 1;

[0067] E представляет собой:

[0068] (a) водород,

[0069] (b) гидрокси,

[0070] (c) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[0071] (d) Ar^{1}C1-C6 алкил-, причем указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,

[0072] (e) гетAr^{2}C1-C6 алкил-,

[0073] (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6алкокси-,

[0074] (g) Ar^{1}O-,

[0075] (h) гетAr^2-O-,

[0076] (i) Ar^{1}NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[0077] (j) гетAr^{2}NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[0078] (k) R^{3}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

[0079] (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[0080] (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, где p равно 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[0081] (n) R^{4}R^{5}NC(=O)-,

[0082] (o) Ar^{1}NR^{g}C(=O)-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[0083] (p) гетAr^{2}NR^{g}C(=O)-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[0084] (q) Ar^1(C1-C6 алкил)C(=O)-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси(C1-C6 алкилом), C1-C6 алкокси или NH$_2$,

[0085] (r) гетCyc^{5}C(=O)-,

[0086] (s) R^{4}R^{5}NC(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

[0087] (t) (C1-C6 алкил)SO$_2$ -;

[0088] (u) Ar^1(C1-C6 алкил)C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[0089] (v) гетAr^{4}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[0090] (w) гетAr^2-S(=O)-,

[0091] (x) (C3-C6 циклоалкил)CH$_2$SO$_2$-,

[0092] (y) Ar^1(C1-C6 алкил)SO$_2$-,

[0093] (z) гетAr^{2}SO$_2$-,

[0094] (aa) Ar^1,

[0095] (bb) гетAr^2,

[0096] (cc) гетCyc^5,

[0097] (dd) C1-C6 алкокси,

[0098] (ee) Ar^1(C1-C6 алкил)-O-,

[0099] (ff) гетAr^2(C1-C6 алкил)-O-,

[00100] (gg) гетAr^2-O-C1-C6 алкил-,

[00101] (hh) Ar^1(C1-C6 алкил)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00102] (ii) гетAr^2-S-,

[00103] (jj) Ar^{2}SO$_2$NR^g(CH$_2$)$_p$-, где p равно 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

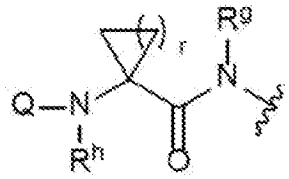
[00104] (kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

[00105] (ll) (C1-C6 алкил)$NR^gC(=O)O$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

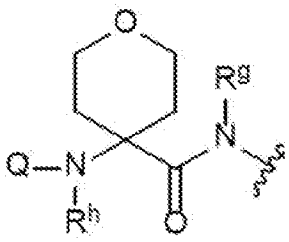
[00106] (mm) (C1-C6 алкил)NR^gSO_2-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00107] (nn) гетЦис$^5C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

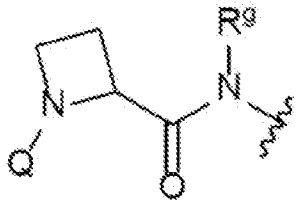
[00108] (oo) Q-NR^h(C1-C3 алкил)$C(=O)NR^g$-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,



[00109] (pp) где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, и r равно 1, 2, 3 или 4,



[00110] (qq) где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,



[00111] (rr) где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, или

[00112] (ss) R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил,

[00113] (tt) (C3-C6 циклоалкил)$C(=O)NR^g$-, где циклоалкил необязательно и независимо замещен одним или более атомами галогена,

[00114] (uu) (C1-C6 алкил)$C(=O)NR^gCH_2$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

[00115] (vv) C1-C6 алкил)SO_2NR^g -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00116] Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6

алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO_2-, R^eR^fN- и (R^eR^fN)C1-C6 алкила, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00117] гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, где гетAr^2 необязательно замещен одним или больше заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гидроксиC1-C6 алкокси-;

[00118] гетCyc^5 представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкокси и оксо;

[00119] R^3 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6алкил-, C1-C6 алкокси, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)CH_2-, (C3-C6 циклоалкил)O-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2O-, гетCyc^7O-, Ph-O-, или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил; где каждая из указанных C3-C6 циклоалкильных групп необязательно замещена C1-C6 алкилом (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси, OH или R'R"N-, где R' и R" представляют собой независимо водород или C1-C6 алкил;

[00120] R^4 представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00121] R^5 представляет собой Ar^2, гетAr^3, Ar^2CH_2-, гетCyc^6-CH_2-, гидроксиC1-C6 алкил-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2-или C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора;

[00122] Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила и R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, или Ar^2 представляет собой фенил,

конденсированный с 6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим кольцевой атом азота, и необязательно замещенный C1-C6 алкилом;

[00123] гетAr^3 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси) C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

[00124] гетAr^4 представляет собой пиридин-4(1H)-онил или пиридин-2 (1H)-онил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила и галогена;

[00125] гетCyc^6 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

[00126] гетCyc^7 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[00127] Для сложных химических названий, используемыхв данном документе, группа заместителей обычно названа перед группой, к которой она присоединена. Например, метоксиэтил включает этильную группу в главной цепи с метоксигруппой в качестве заместителя.

[00128] Термин «галоген» означает -F (иногда называемый в данном документе как «фтор»), -Cl, -Br и -I.

[00129] Термины «C1-C3 алкил», «C3-C6 алкил», «C1-C6 алкил» и «C2-C6 алкил», в контексте данного документа, относятся к насыщенным одновалентным углеводородным радикалам с линейной или разветвленной цепью содержащим от одного до трех, от трех до шести, от одног до шести или от двух до шести атомов углерода соответственно. Примеры включают, без ограничений, метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, 2-метил-2-пропил, пентил, неопентил и гексил.

[00130] Термин «C1-C6-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора», в контексте данного документа, относится к C1-C6-алкильному радикалу, как определено в данном документе, где от одного до трех атомов водорода заменены на один-три атома фтора соответственно. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2- и трифторэтил.

[00131] Термин «C1-C6 алкокси», в контексте данного документа, относится к

насыщенным одновалентным алкоксирадикалам с неразветвленной или разветвленной цепью содержащим от одного до шести атомов углерода, где радикал присоединен к на атому кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и трет-бутокси.

[00132] Термин «(C1-C6 алкокси)-C1-C6 алкил-», в контексте данного документа, относится к насыщенному одновалентному радикалу с прямой или разветвленной цепью содержащему от одного до шести атомов углерода, причем один из атомов углерода замещен группой C1-C6 алкокси, как определено в данном документе. Примеры включают метоксиметил (CH_3OCH_2-) и метоксиэтил ($CH_3OCH_2CH_2$-).

[00133] Термин «(C1-C6 - алкокси) C1-C6 - алкокси», в контексте данного документа, относится к C1-C6 алкоксирадикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен C1-C6 алкокси группами, как определено в данном документе. Примеры включают метоксиметокси (CH_3OCH_2O-) и этоксиметокси (CH_3CH_2O-CH_2O-).

[00134] Термины «гидроксиC1-C6-алкил-» и «гидроксиC2-C6-алкил-», в контексте данного документа, относятся к насыщенным одновалентным радикалам с насыщенной линейной или разветвленной цепью, содержащие от одного до шести атомов углерода или от двух до шести атомов углерода соответственно, причем один из атомов углерода замещен гидроксигруппой.

[00135] Термин «дигидроксиC3-C6 алкил», в контексте данного документа, относится к C3-C6 алкильному радикалу, как определено в данном документе, причем два атома водорода замещены гидроксильной группой, при условии, что гидроксильные группы не соединены с одним и тем же атомом углерода.

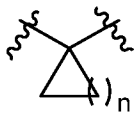
[00136] Термин «(R^1R^2N)C1-C6 алкил», в контексте данного документа, относится к радикалу C1-C6 алкил, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен R^1R^2N- группой, где R^1 и R^2 являются такими, как определено в данном документе.

[00137] Термин «гетAr^1C1-C6-алкил», в контексте данного документа, относится к C1-C6 алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен гетAr^1 группой, при этом гетAr^1 определена в данном документе.

[00138] Термин «C3-C6 циклоалкил», в контексте данного документа, относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу или циклогексилу.

[00139] Термин «циклоалкилиденовое кольцо C3-C6», в контексте данного документа, относится к двухвалентному циклоалкановому кольцу C3-C6, полученному из

насыщенного 3-6-членного углеводородного кольца путем удаления двух атомов водорода от одного и того же атома углерода, такого как, например, циклопропилиден, циклобутилиден, циклопентилиден и циклогексилиден. Данный термин может быть проиллюстрирован следующей структурой, в которой n равно 1, 2 или 3:



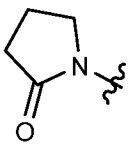
[00140] Термин «(С3-С6-циклоалкил)С1-С3 -алкил», как он используется в данном документе, относится к С1-С3-алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен С3-С6 циклоалкильным кольцом. Примером является циклобутилметил.

[00141] Термин « (гетСус[a])С1-С3 алкил», в контексте данного документа, относится к С1-С3 алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен гетСус[a] группой, при этом гетСус[a] является таким, как определено в данном документе.

[00142] Термин «Ar^1С1-С6-алкил», в контексте данного документа, относится к С1-С6 алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен Ar^1 группой, при этом Ar^1 определена в данном документе.

[00143] Термины «гетAr^2С1-С6-алкил-», в контексте данного документа, относятся к С1-С6 алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен гетAr^2 группой, при этом гетAr^2 определена в данном документе.

[00144] Термин «оксо», в контексте данного документа, относится к атому кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода, т.е., =О. Например, в одном варианте реализации, при рассмотрении гетСус[a], 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и О, и замещенное оксо, может быть, например, пирролидинильным кольцом, замещенным оксо (например,пирролидинонильное кольцо), причем оно может быть представлено структурой:



[00145] Термин «спироциклическое кольцо», в контексте данного документа, относится к группе, содержащей два кольца, соединенных спироциклической связью через общий единственный атом углерода, причем каждое кольцо представляет собой 4-7-членное кольцо (включая общий атом углерода).

[00146] Термин «гетероспироциклический», в контексте данного документа, относится к группе, содержащей два кольца, соединенных спироциклической связью через атом углерода, где каждое кольцо содержит от 4 до 6 кольцевых атомов (причем один кольцевой атом углерода является общим для обоих колец), и при этом одно из атомов кольца является атомом азота.

[00147] Термин «соединение», в контексте данного документа, относится ко всем стереоизомерам, геометрическим изомерам, таутомерам и изотопам указанныхструктур. Предполагается, что соединения, идентифицированные в данном документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

[00148] Термин «таутомер», в контексте данного документа, относится к соединениям, структуры которых заметно различаются по расположению атомов, но которые существуют в легком и быстром равновесии, и следует понимать, что соединения, предложенные в данном документе, могут быть изображены в виде разныхтаутомеров, и когда соединения имеют таутомерные формы, все таутомерные формы предназначены для включения в объем изобретения, и наименование соединений не исключает какого-либо таутомера.

[00149] Понятно, что определенные соединения, представленные в данном документе, могут содержать один или несколько центров асимметрии и поэтому могут быть получены и выделены в смеси изомеров, таких как рацемическая смесь, или в энантиомерно чистой форме.

[00150] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH или CF. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет собой CH.

[00151] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF или N, где один из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет собой N и остальные независимо представляют собой CH или CF. В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** X^1 представляет собой N, и X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH или CF. В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет

собой N, и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00152] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF или N, где два из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления формулы I, X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 независимо представляют собой CH или CF. В одном варианте реализации, X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH.

[00153] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**, A представляет собой H.

[00154] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** A представляет собой Cl.

[00155] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** A представляет собой CN.

[00156] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** A представляет собой метил.

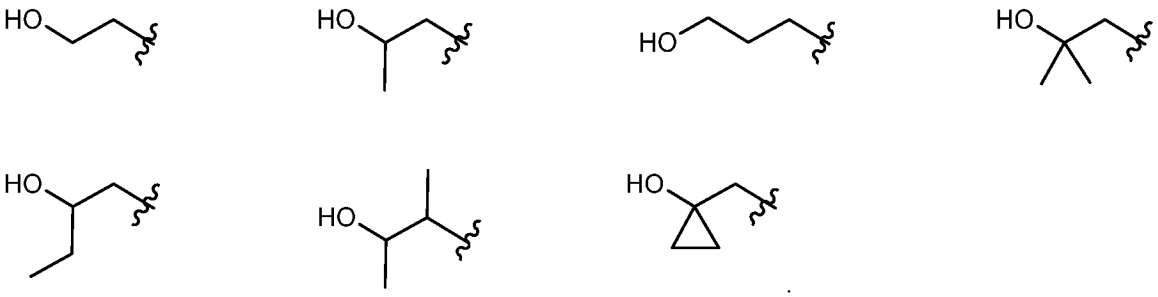
[00157] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** A представляет собой этил.

[00158] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** A представляет собой циклопропил.

[00159] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** B представляет собой водород.

[00160] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. Неограничивающие примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, втор-бутил, 2-этилбутил, неопентил, дифторметил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил. В определенных вариантах реализации, B представляет собой метил или этил.

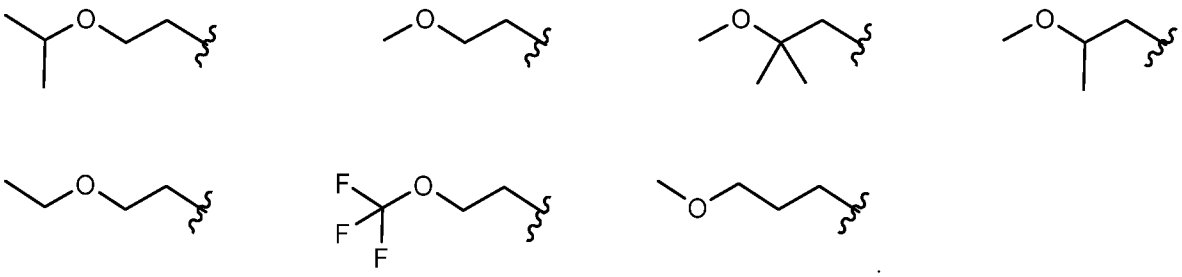
[00161] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В определенных вариантах реализации, алкильный фрагмент является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



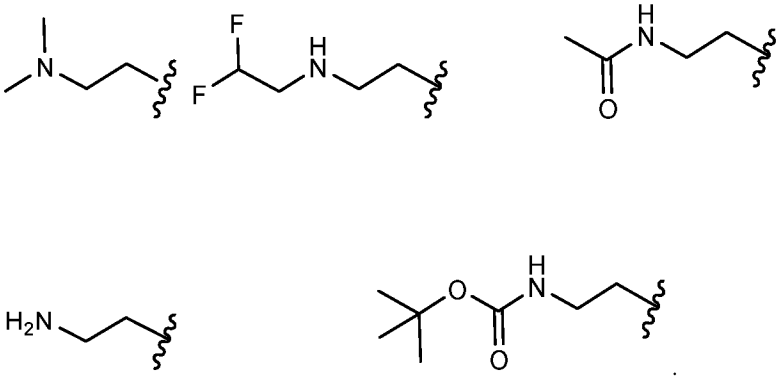
[00162] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** B представляет собой дигидроксиC3-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6

циклоалкилиденовым кольцом. Неограничивающий пример включает 2,3-дигидроксипропил.

[00163] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** B представляет собой (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** B представляет собой (C1-C6 алкокси)C2-C6 алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:

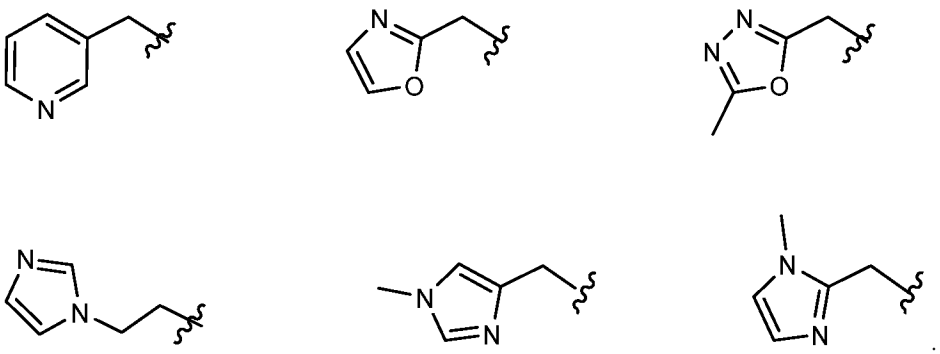


[00164] В некоторых вариантах реализации формулы **I,** (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, (C1-C6 алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)- Неограничивающие примеры (R^1R^2N)C1-C6 алкила включают структуры:



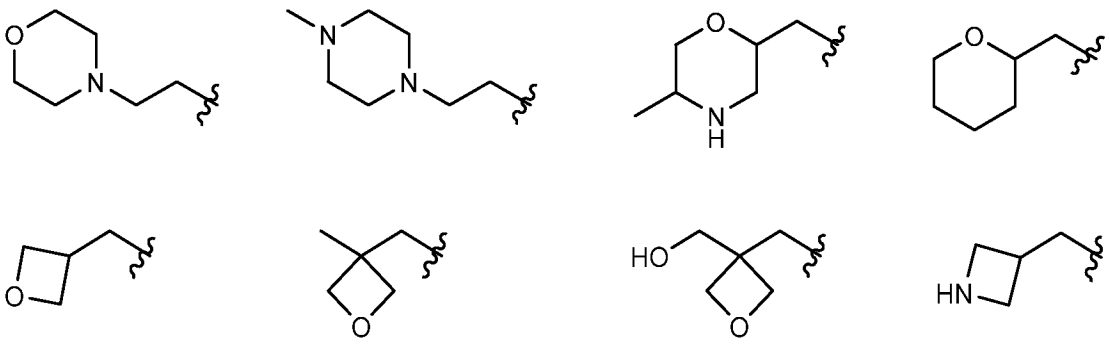
[00165] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** B представляет собой гетAr^1C1-C3 алкил, причем гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранныхиз N, O и S, и необязательно замещено одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными

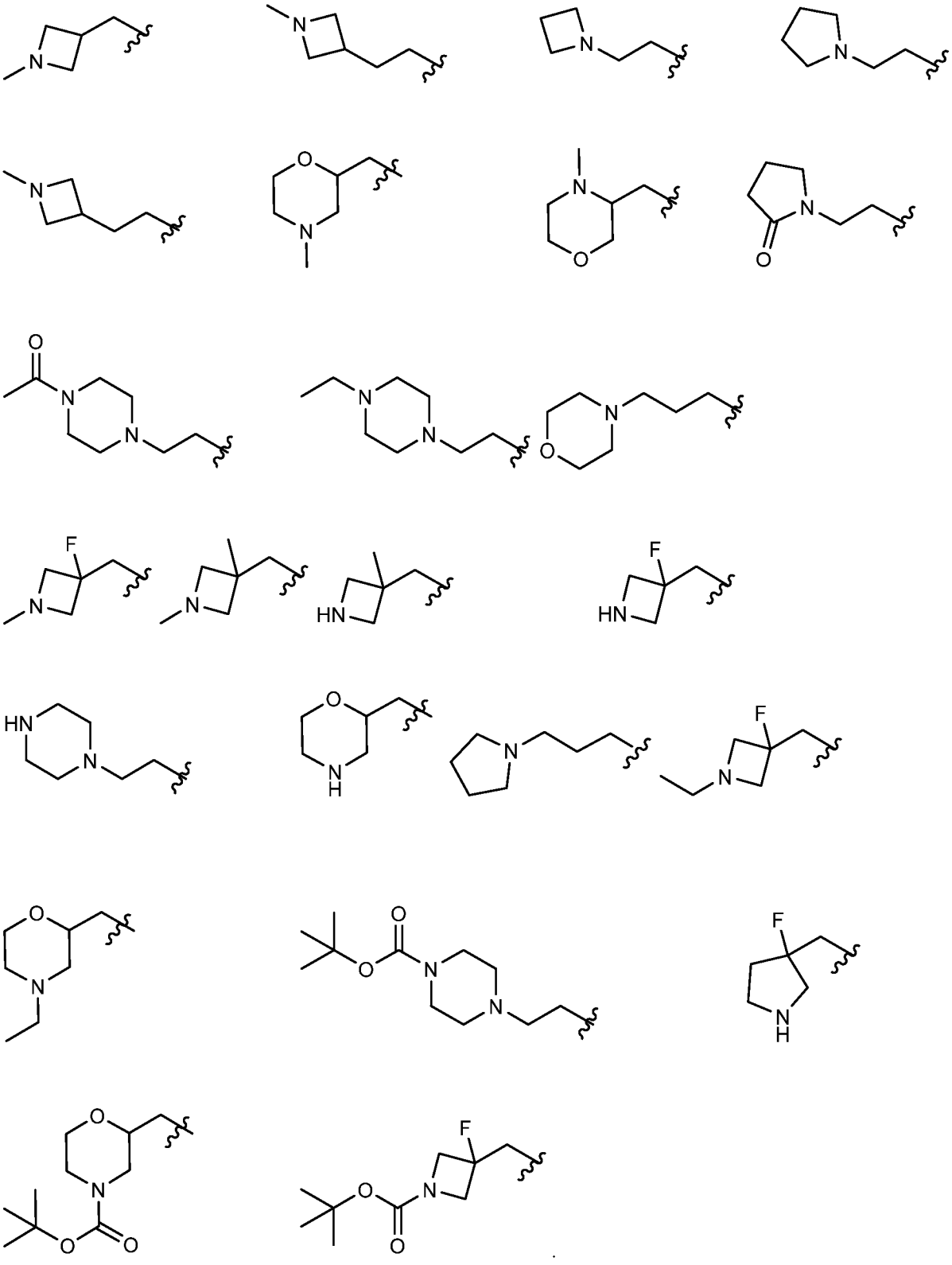
заместителями. В некоторых вариантах осуществления, гетAr[1] представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранныхиз N и O, и необязательно замещенное одним или более C1-C6 алкильными заместителями. Неограничивающие примеры гетAr[1]C1-C3 алкила включают структуры:



[00166] В некоторых вариантах осуществления формулы **I**, B представляет собой (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен OH. Неограничивающим примером является циклобутилметил.

[00167] В некоторых вариантах реализации формулы **I**, B представляет собой (гетCyc[a])C1-C3 алкил-, причем гетCyc[a] является таким, как определено для формулы I. В некоторых вариантах осуществления формулы **I**, B представляет собой (гетCyc[a])C1-C3 алкил-, причем гетCyc[a] представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6-алкила-, галогена, (C1-C6-алкил)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо и (C1-C6-алкокси)C(=O)-. Неограничивающие примеры включают структуры:



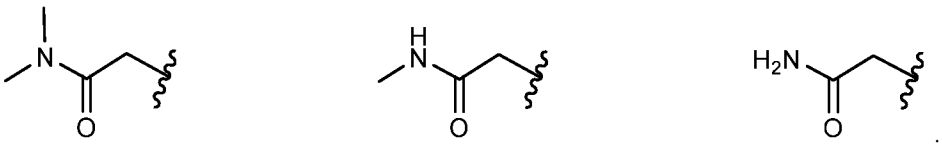


[00168] В некоторых вариантах реализации формулы **I**, B представляет собой гетСус[a], причем гетСус[2] является таким, как определено для формулы I. В некоторых вариантах

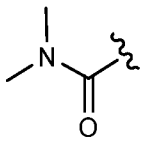
реализации, гетСус[a] представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранныхиз N и O, и необязательно замещенное OH, C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6-алкилом-. Неограничивающие примеры включают структуры:



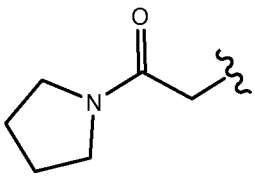
[00169] В некоторых вариантах реализации формулы **I,** B представляет собой (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00170] В некоторых вариантах реализации формулы **I,** B представляет собой (R^1R^2N)C(=O)--, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила. Неограничивающие примеры включают структуру:

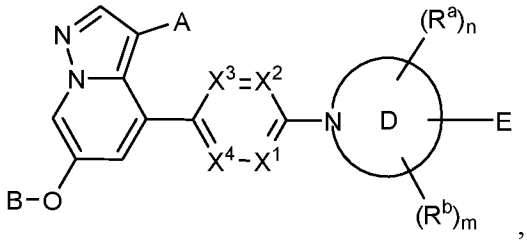


[00171] В некоторых вариантах реализации формулы **I,** B представляет собой гетСус[a]C(=O)C1-C6 алкил, причем гетСус[a] является таким, как определено для формулы I. Неограничивающий пример включает структуру:



[00172] В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или (c) гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В некоторых вариантах осуществления формулы **I,** B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или (c) гидроксиC2-C6 алкил-.

[00173] Описывая теперь кольцо D Формулы **I**,

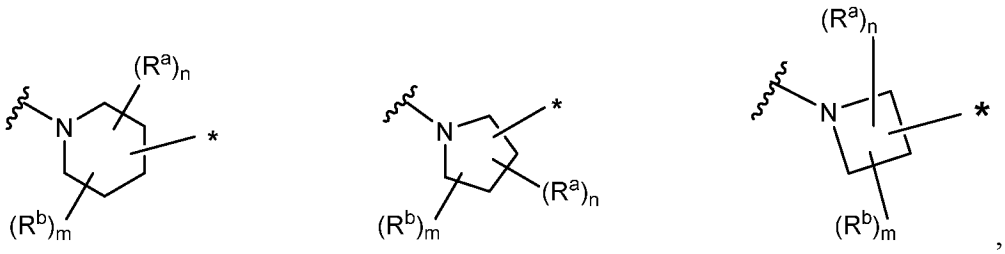


,

I

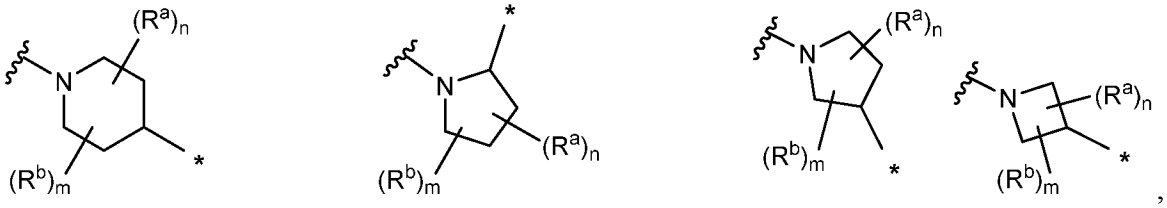
Кольцо D представляет собой (i) насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который является азотом, (ii) насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, которое является азотом, или (iii) насыщенная 7-11-членная гетероспироциклическая кольцевая система, содержащая один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот; причем группа E может быть связана с любым атомом углерода кольца D, каждый R^a может быть связан с любым атомом углерода кольца D, и R^b может быть связан с любым атомом углерода кольца D, при условии, что атом углерод кольца, связанный с группой E, необязательно замещен только одним из R^a или R^b.

[00174] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. Фраза «содержащий один кольцевой гетероатом, который является азотом», в контексте данного документа, когда кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, означает, что указанный кольцевой атом азота представляет собой атом азота, изображенный в кольце D формулы **I.** Неограничивающие примеры включают структуры:



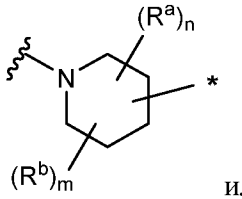
[00175] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, n равно 0, 1, 2, 3 или 4. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, n равно 1. В одном варианте реализации, n равно 2. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0.

[00176] В одном варианте реализации формулы **I,** кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот выбранный из структур

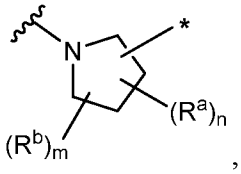


[00177] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, n равно 0, 1, 2, 3 или 4. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2. В одном варианте реализации, n равно нулю. В одном варианте реализации, n равно единице. В одном варианте реализации, n равно двум. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1.

[00178] В одном варианте реализации формулы **I,** кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот имеющий структуру:



или

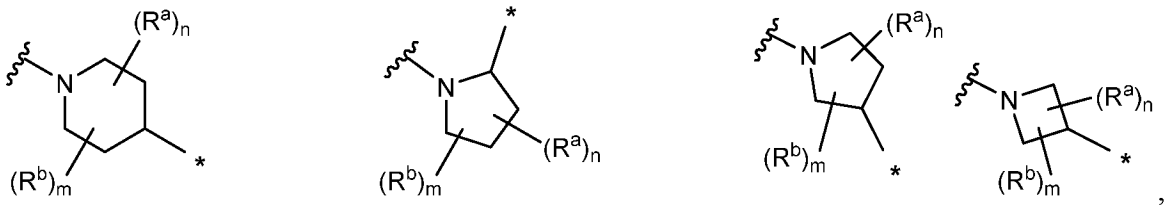


,

[00179] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, каждый R^a независимо выбран из C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидрокси C1-C6 алкила или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- В одном варианте реализации, n равно 0, 1, 2, 3 или 4. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, n равно 1. В одном варианте реализации, n равно 2. В одном варианте реализации, R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетЦуc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 - алкокси, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦуc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-или R'R"N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещена двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где каждый R' и R" независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1, и R', и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетЦуc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-, (k) гетЦуc^{b}C(=O)NH-или (l) гетAr^{a}C(=O)NH-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; гетЦуc^b является таким, как определено для формулы I; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN) C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 - алкокси)C1-C6 алкил-или гетЦуc^c, где гетЦуc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом. В одном

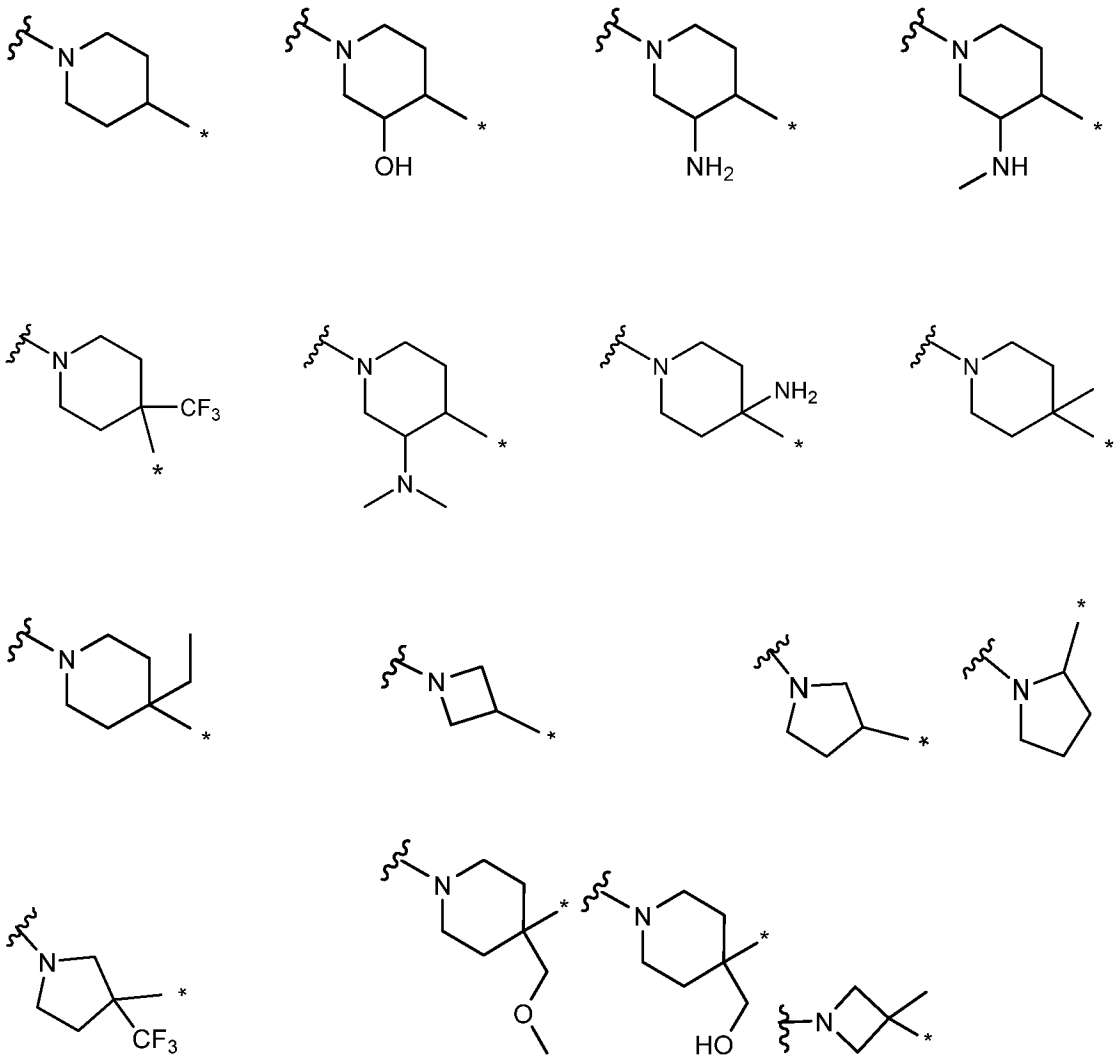
варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот.

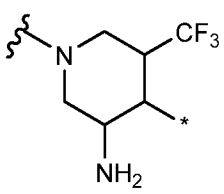
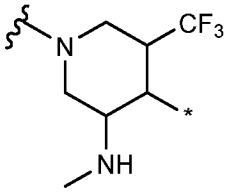
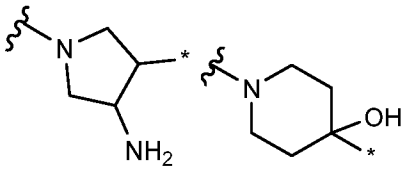
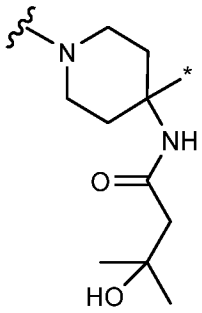
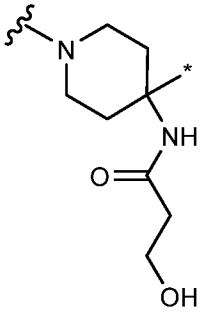
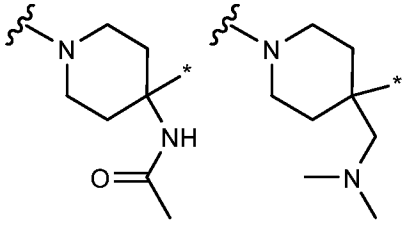
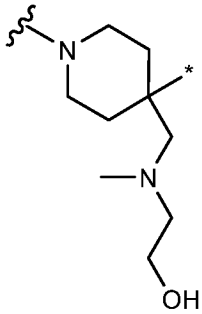
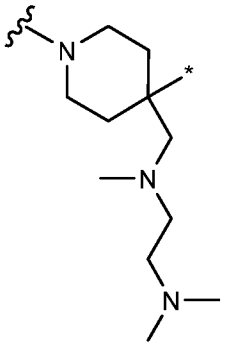
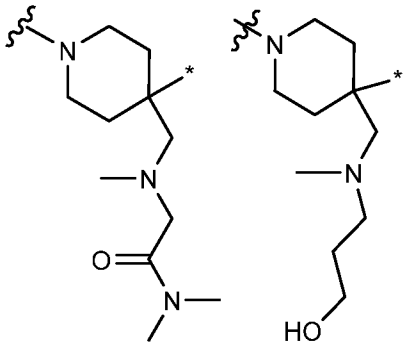
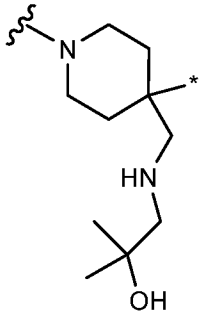
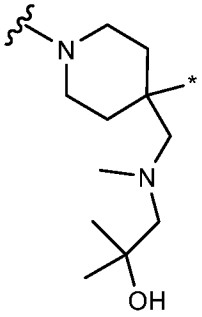
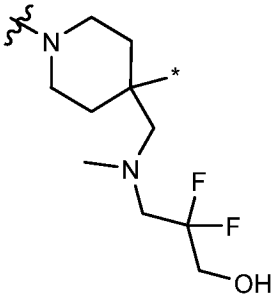
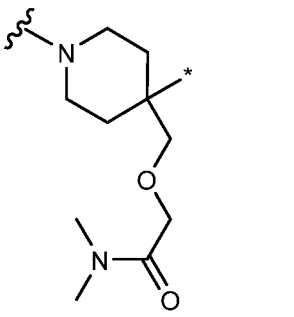
[00180] В некоторых вариантах реализации формулы **I,** кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот выбранный из структур:

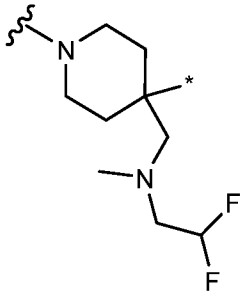
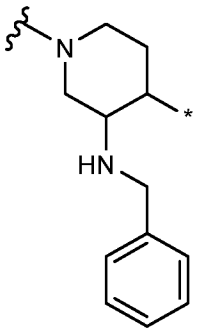
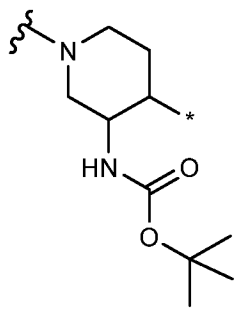
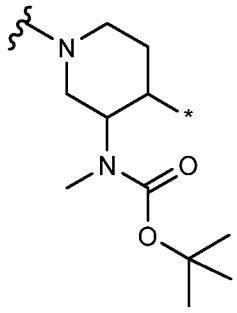
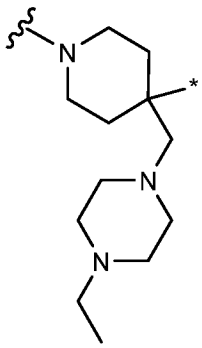
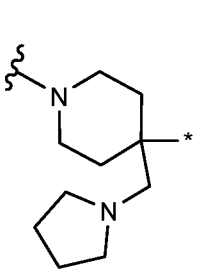
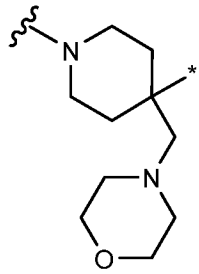
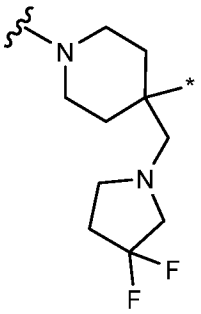
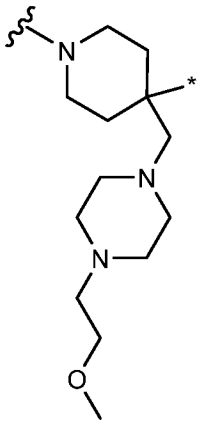
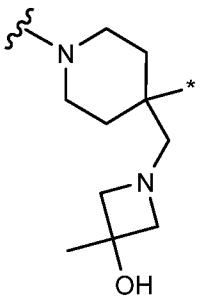
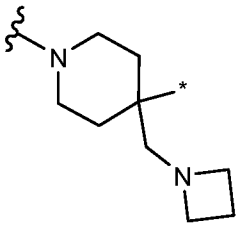
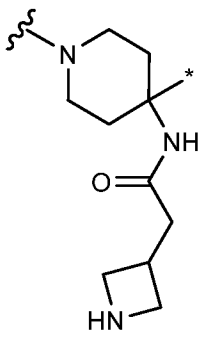
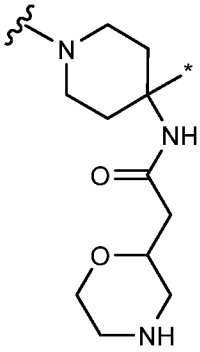
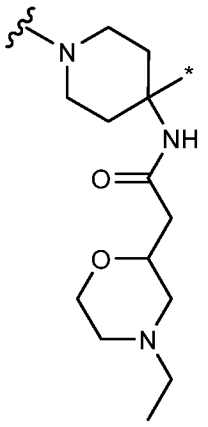


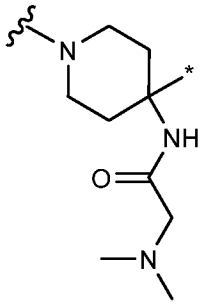
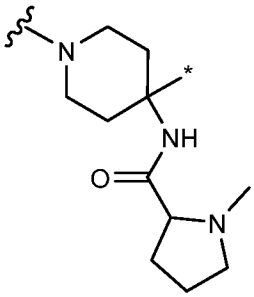
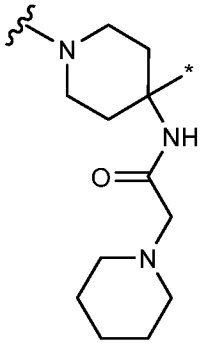
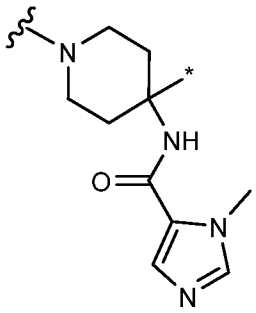
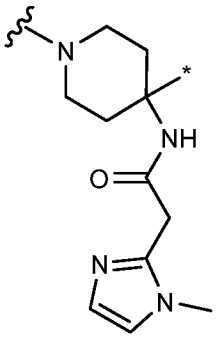
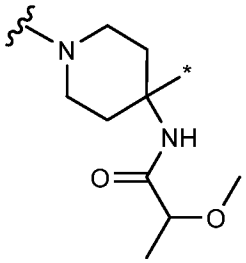
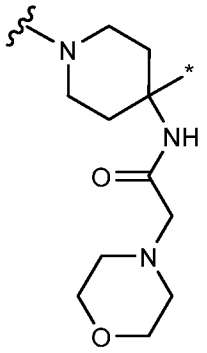
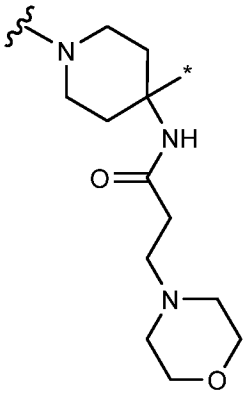
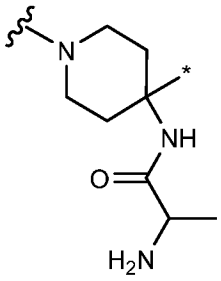
[00181] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, каждый R^a независимо выбран из C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- В одном варианте реализации, n равно 0, 1, 2, 3 или 4. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, n равно единице. В одном варианте реализации, R^b представляет собой (a) гидрокси, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 - алкокси, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетАр^a, C1-C6 алкокси-или R'R"N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещена двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где каждый R' и R" независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1, и R', и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2-, (k) гетЦик^{b}C(=O)NH-или (l) гетАр^{a}C(=O)NH-; гетЦик^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d

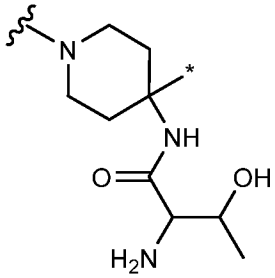
представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN) C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 - алкокси)C1-C6 алкил-или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1. Неограничивающие примеры, когда кольцо D представляет собой необязательно замещенное насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, включают структуры:

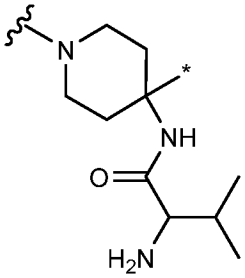


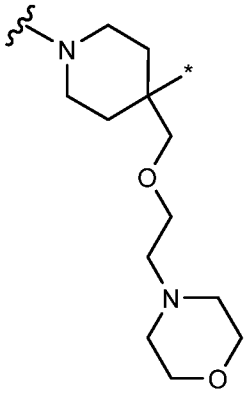














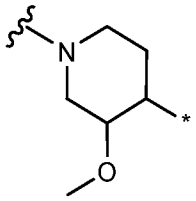















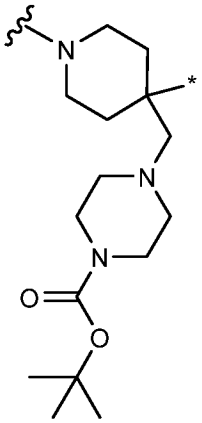










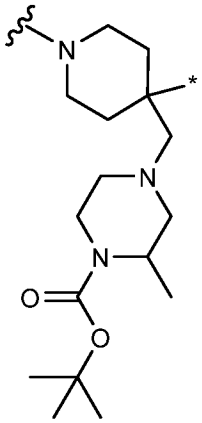


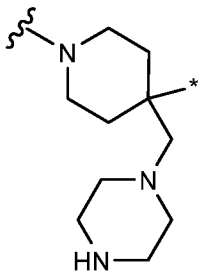


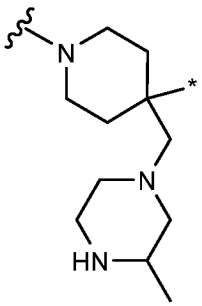


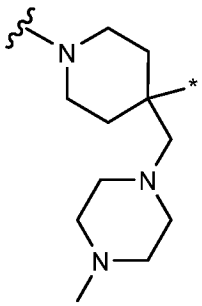


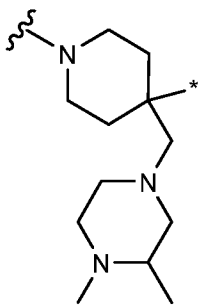


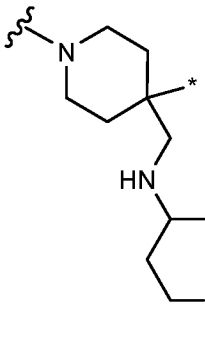


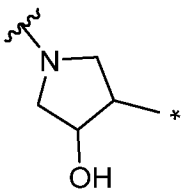


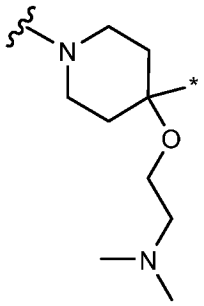


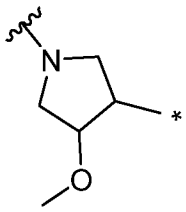


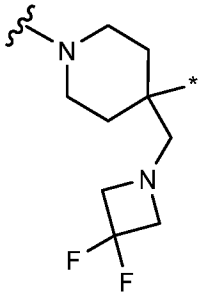


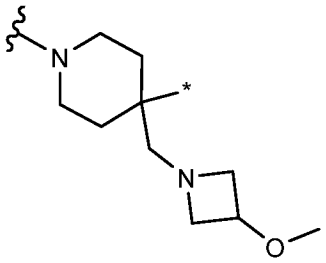


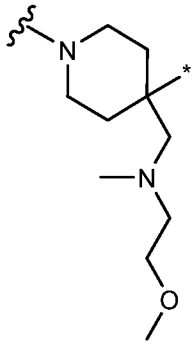


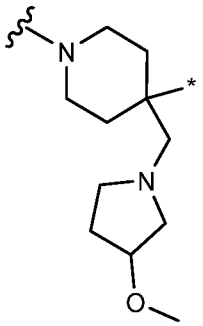


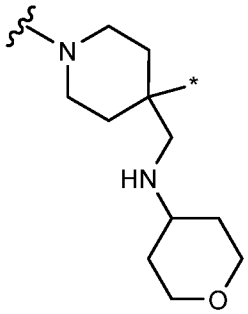


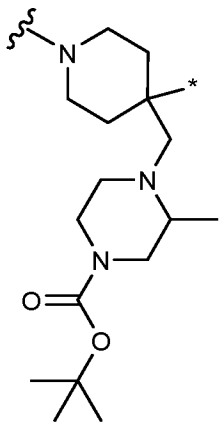


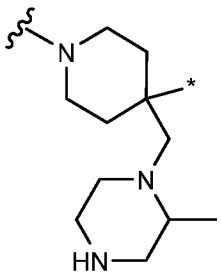


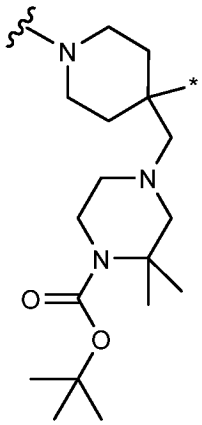
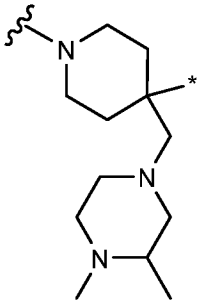
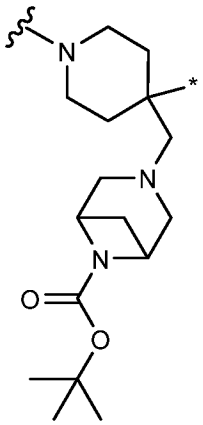
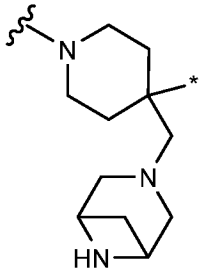
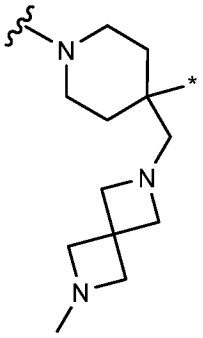
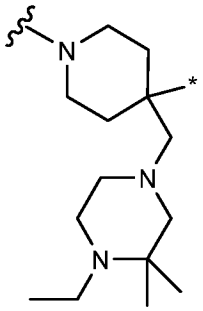
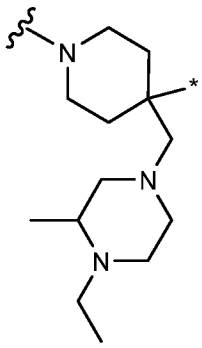
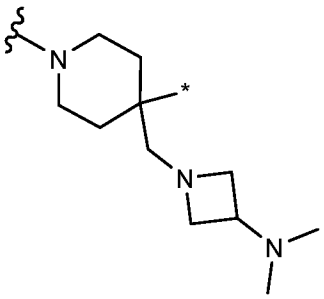
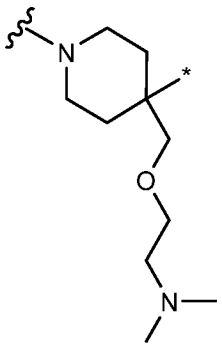
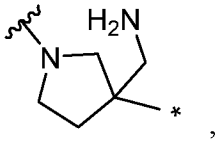










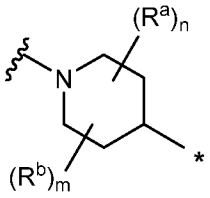











,

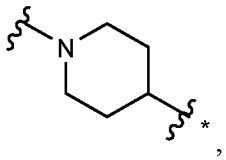
[00182] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения к группе E;

[00183] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное

моноциклическое 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот, который может быть представлен структурой:



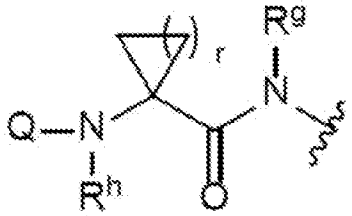
[00184] где n и m равны нулю, то есть кольцо D может быть представлено структурой:



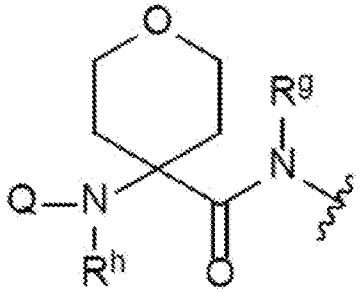
[00185] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения к группе E.

[00186] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; E представляет собой (a) водород, (b) гидрокси, (c) C1-C6-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (d) Ar^1 C1-C6-алкил, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, e) гетAr^2 C1-C6 алкил, (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, (n) $R^4R^5NC(=O)$-, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (p) гетAr^2 $NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (r) гет$Cyc^5C(=O)$-,(s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1- C6 алкил, (t) C1-C6 алкил)SO_2-, (u) Ar^1(C1-C6 алкил)$C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (v) гет$Ar^4C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (w) гетAr^2-S(= O)-, (x) (C3-C6 циклоалкил)CH_2SO_2-, (y) Ar^1(C1-C6 алкил)SO_2-, (z) гетAr^2SO_2-, (aa) Ar^1, (bb) гетAr^2, (cc) гетCyc^5, (dd) C1-C6 алкокси, (ee) Ar^1(C1-C6 алкил)-O-, (ff) гетAr^2(C1-C6 алкил)-O-, (gg) гетAr^2-O-C1-C6 алкил-, (hh) Ar^1(C1-C6 алкил)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (ii) гетAr^2-S-, (jj) Ar^2SO_2 $NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^g представляет

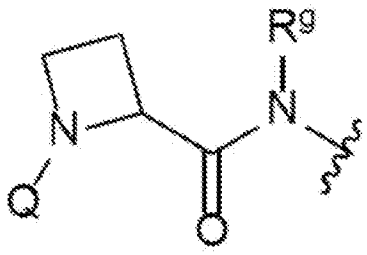
собой H или C1-C6 алкил, (kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (ll) (C1-C6 алкил)$NR^gC(=O)O$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (mm) (C1-C6 алкил)NR^gSO_2-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (nn) гетCyc^{5}C(=O)NR^g-, (oo) Q-NR^h(C1-C3 алкил)C(=O)NR^g-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, (pp)



, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6алкил)OC(=O)- и r равно 1, 2, 3 или 4, (qq)



, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1- C6 алкил)OC(=O)-, (rr)

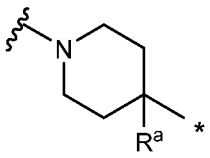


, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, (ss) R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (tt) (C3-C6 циклоалкил)C(=O)NR^g-, где циклоалкил необязательно и независимо замещен одним или более галогенами, (uu) (C1-C6 алкил)C(=O)NR^g CH_2, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкилы или (vv) (C1-C6 алкил)SO_2NR^g, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил; каждый R^a независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j

независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^CR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент представляет собой необязательно замещененный гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-или R'R"N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где каждый R'и R" независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6 алкокси$(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетCyc^b(C1-C3 - алкил)OCH_2-, (k) гетCyc^{b}C(= O)NH-, или (l) гетAr^{a}C(=O)NH-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(= O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 - алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и Ar^1, гетAr^2, гетAr^a, гетCyc^b, гетCyc^5, R^g, R^3, R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, каждый R^a независимо выбран из заместителя C1-C6 (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, R^b представляет собой (a) гидрокси, (c) гетCyc$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, причем указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-или R'R"N-или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где каждый R' и R" независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, или (k) гетCyc^{b}C(=O)NH-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из

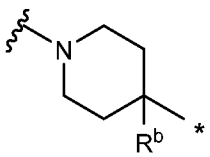
N и O и необязательно замещенный C1 -C6 алкилом; гетCyc^b и гетAr^a представляет собой, как определенно для формулы I, n равно 0, 1 или 2; и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой (a) OH, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, где гетCyc^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома независимо выбранный из N и O, где гетCyc^b необязательно замещен C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора), (e) R^cR^dN-или (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород или C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора).

[00187] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот, который может быть представлен структурой:

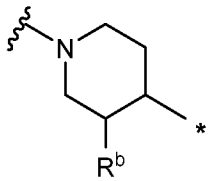


[00188] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения к группе E, и R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидрокси-C1-C6-алкил или (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкил-. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил.

[00189] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот, который может быть представлен структурами:



или



,

[00190] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения к группе E, и R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d)

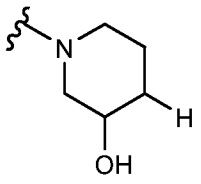
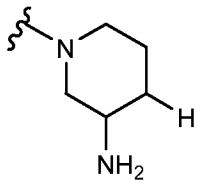
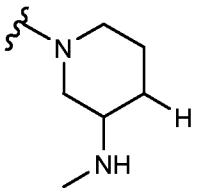
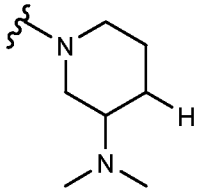
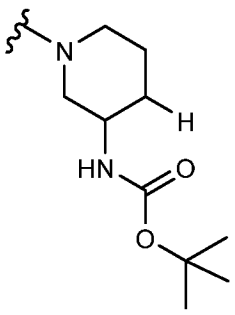
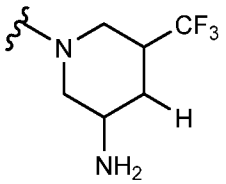
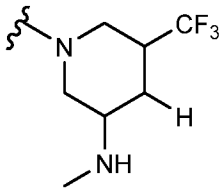
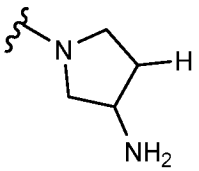
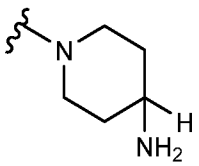
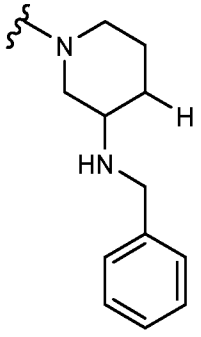
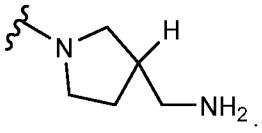
$R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 - алкокси, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-или R'R"N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещена двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где каждый R' и R" независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1, и R', и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-, (k) гетCyc^{b}C(=O)NH-или (l) гетAr^{a}C(=O)NH-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN) C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 - алкокси)C1-C6 алкил-или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом. В одном варианте реализации, R^b представляет собой (a) OH, (c) гетCyc$^bCH_2$-, (e) R^cR^dN-или (f) $R^cR^dNCH_2$ -; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород или C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора); и гетCyc^b является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, R^b представляет собой (c) гетCyc$^bCH_2$-, (e) R^cR^dN-или (f) $R^cR^dNCH_2$ -; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород или C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора); и гетCyc^b является таким, как определено для формулы I.

[00191] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (k) $R^3C(=O)NR^g$, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - где p равно 0 или 1, или (n) R^4R^5NC (= O)-, где n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и Ar^1, гетAr^2, R^g, R^3, R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации каждый R^a независимо выбран из C1-C6 заместителя, R^b представляет собой OH или R^cR^dN-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и

R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C(= O)-; n равно 0, 1 или 2; и m равно 0 или 1.

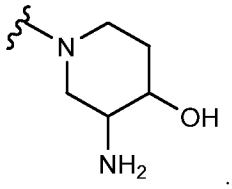
[00192] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; E представляет собой водород; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, где гетCyc^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-или R'R''N- или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом. В одном варианте реализации, R^b представляет собой OH или R^c R^dN-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил, (C1-C6 алкокси)C(= O)-или $PhCH_2$ -. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0

или 1. Неограничивающие примеры включают структуры:

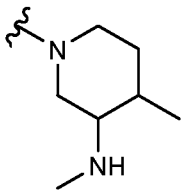
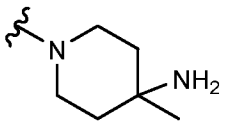
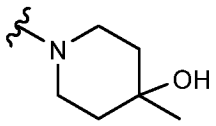
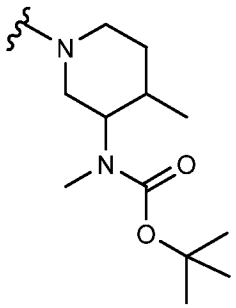
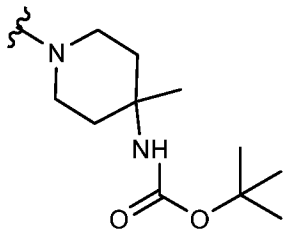
[00193] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или

C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-или R'R"N- или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гидрокси. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C(= O)-. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0 или 1. Неограничивающий пример включает структуру:



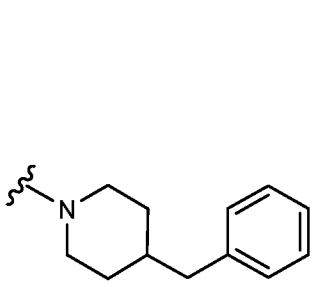
[00194] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил

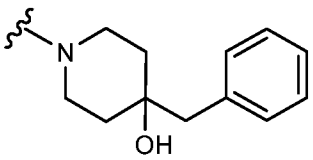
(необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиС1-С6 алкил или (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетЦис^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкил)-С (= О)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦис^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- или R'R"N -или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и ОН, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или С1-С6 алкил, (i) (R'R"N)С1-С6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или С1-С6 алкил, или (j) гетЦис^b(С1-С3 алкил)OCH_2-; гетЦис^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или С1-С6 алкил; R^d представляет собой водород, С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (С1-С6 алкокси)С(=О)-, гидрокси С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиС1-С6 алкил)С(=О)-, (С1-С6 алкил)С(=О)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил- или гетЦис^c, где гетЦис^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и О и необязательно замещенный С1 - С6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и Е представляет собой С1-С6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, R^b представляет собой ОН или R^cR^dN-, где R^c представляет собой водород или С1-С6 алкил и R^d представляет собой водород, С1-С6 алкил или (С1-С6 алкокси)С(= О)-. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0 или 1. Неограничивающие примеры включают структуры:

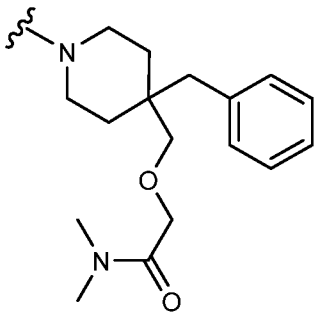






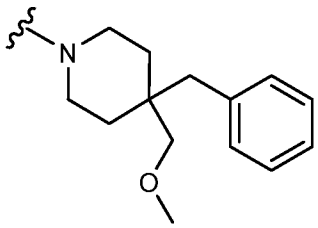
[00195] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот, R^a, R^b, n и m представляют собой, как определенно для формулы I, и E представляет собой Ar^1C1-C6 алкил, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, и где Ar^1 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N -или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; или (k) гетCyc^{b}C(=O)NH; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами

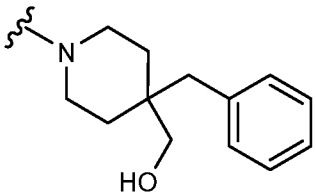
фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-или гетЦус^c, где гетЦус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой Ar^1C1-C6 алкил, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора и где Ar^1 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, R^b представляет собой OH. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0 или 1. Неограничивающие примеры включают структуры:

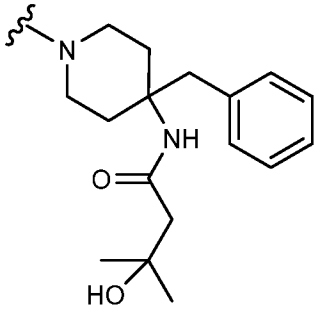


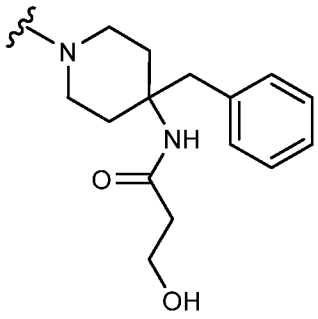
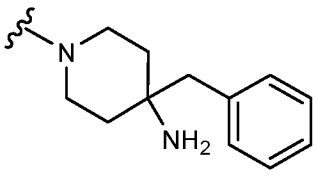
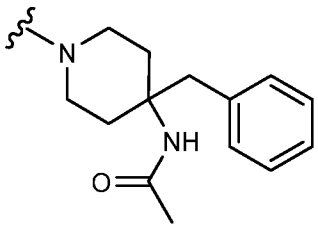
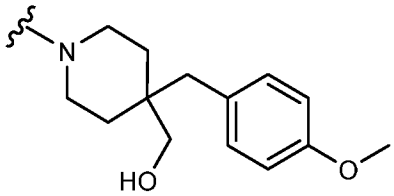
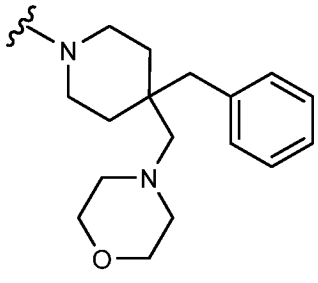
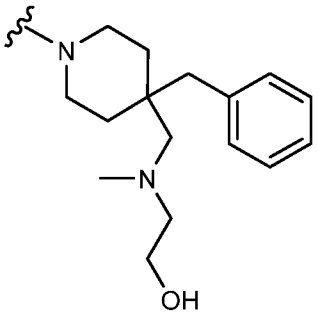
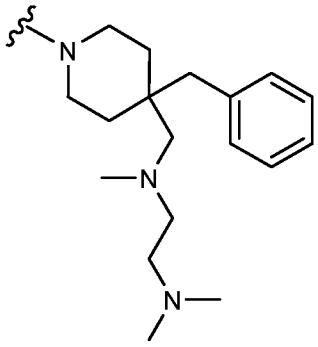
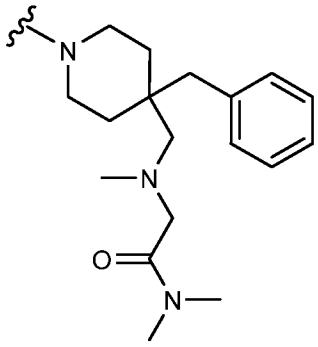
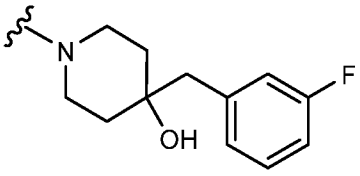
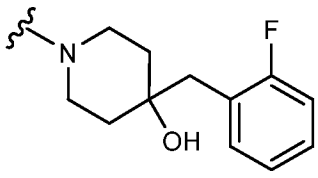
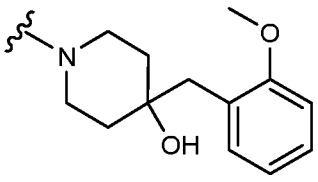
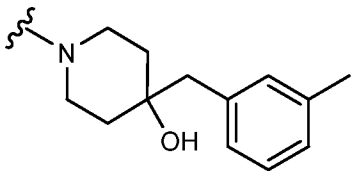
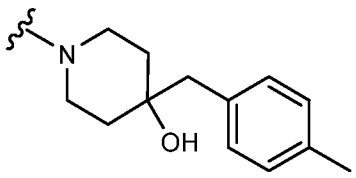
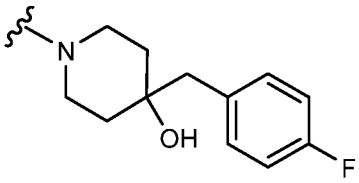
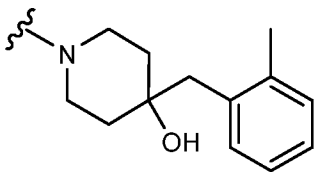


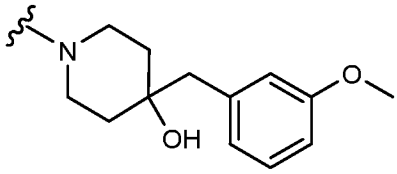
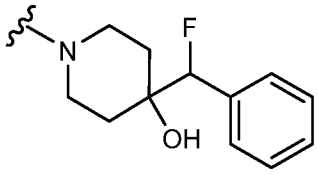
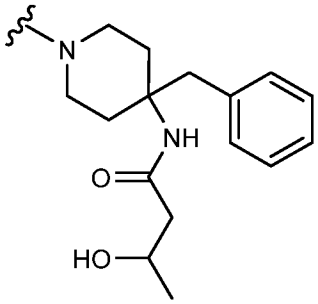
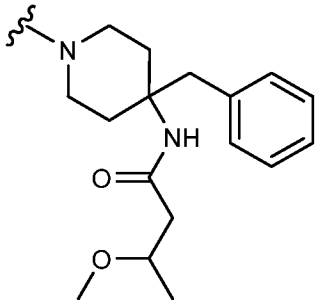
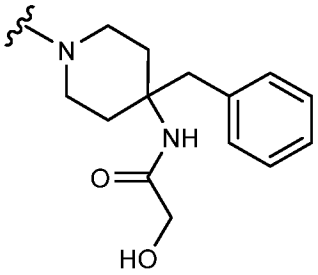
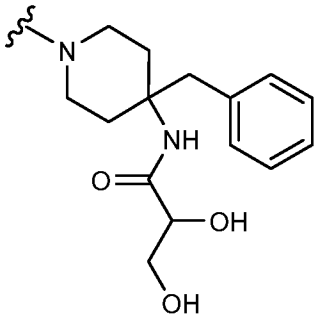
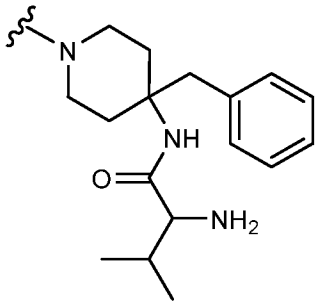
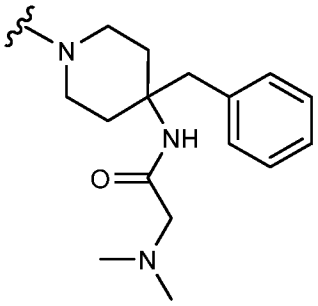
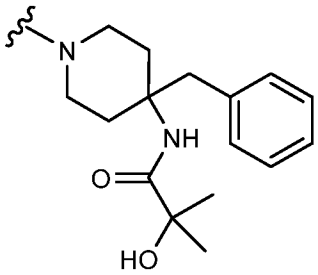
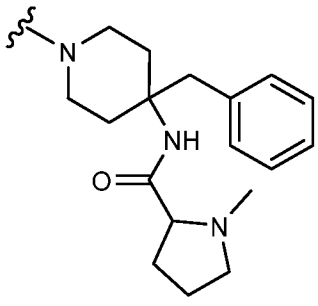
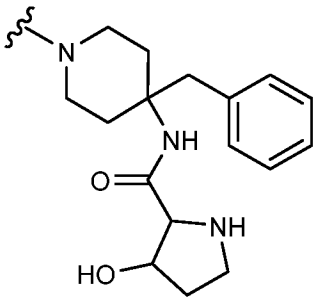
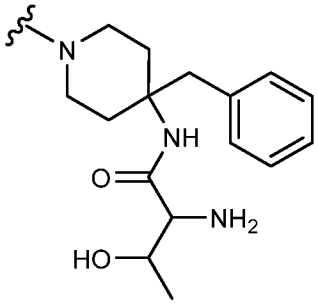


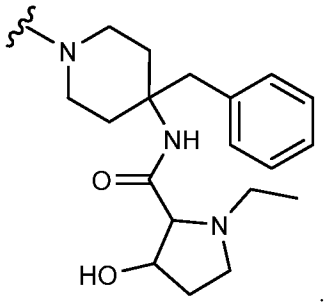






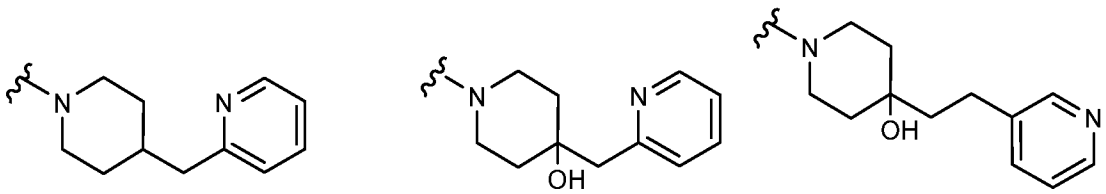
















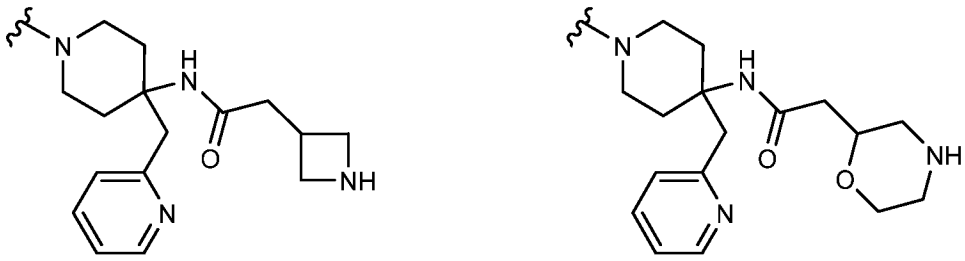













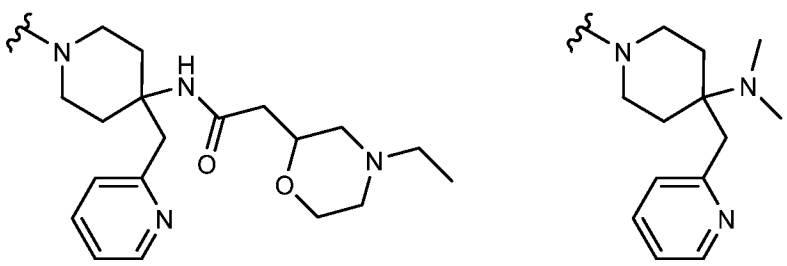


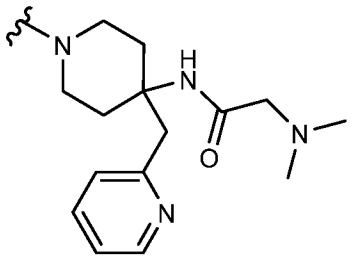
[00196] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N -или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; (k) гетCyc^{b}C(=O)NH-или (l) гетAr^{a}C(=O)NH-; гетAr^a и гетCyc^b являются такими, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^{2}C1-C6 алкил, где гетAr^1 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членной гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота и необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из

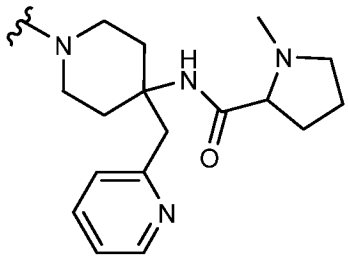
группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой (a) гидрокси, (e) R^cR^dN-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O) NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-или R'R''N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где каждый R' и R'' независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (к) гетCyc^{b}C(=O)NH-, или (l) гетArC(=O)NH-. Неограничивающие примеры включают структуры:

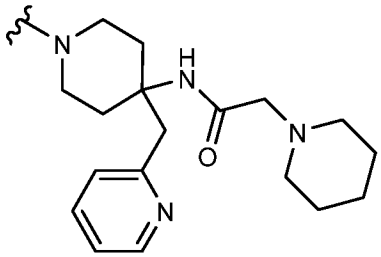


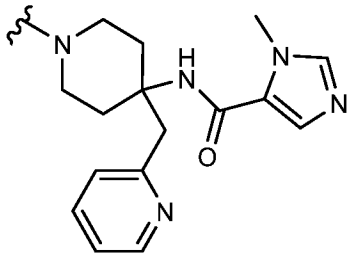


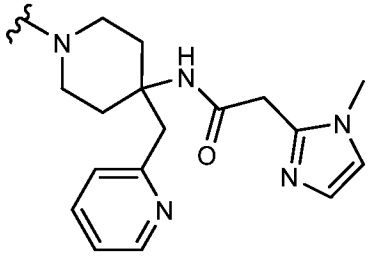


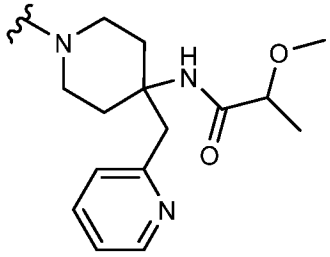


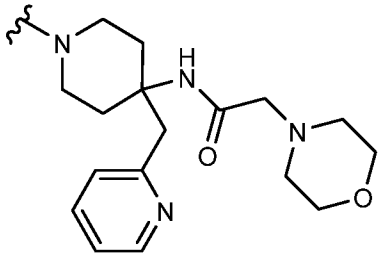


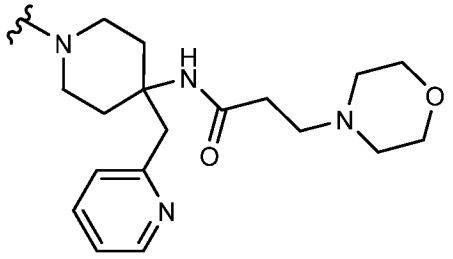


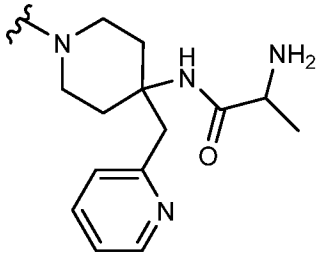


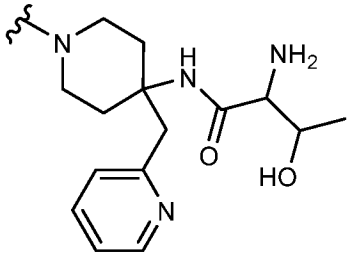


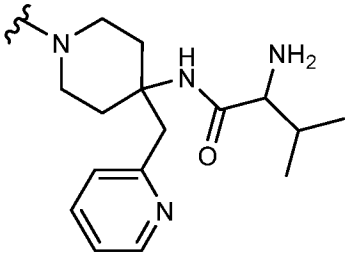


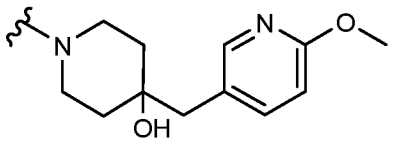
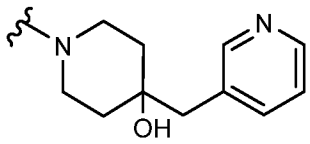
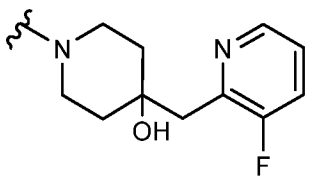
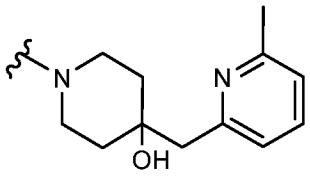
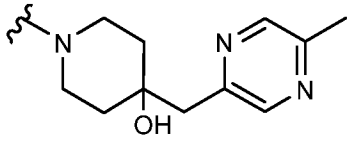
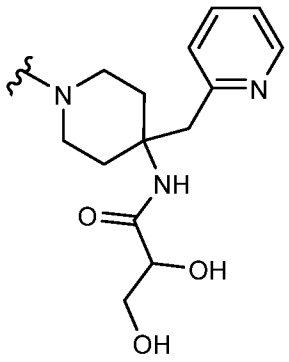
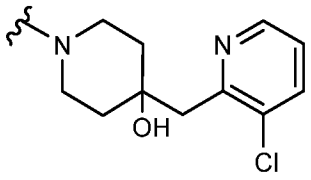
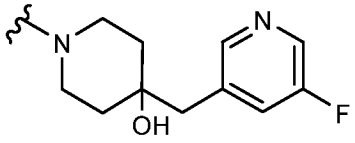






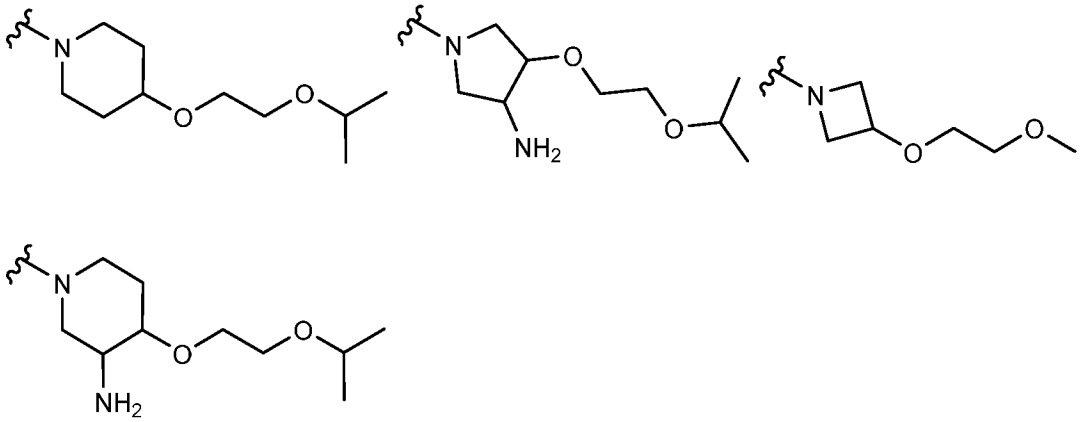




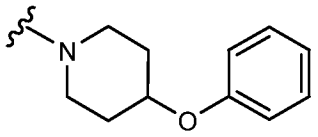
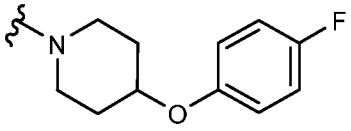
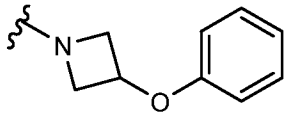
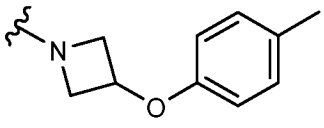
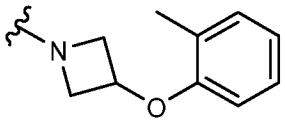
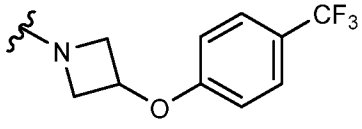
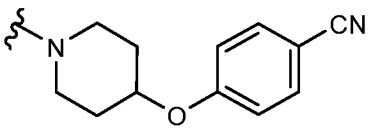
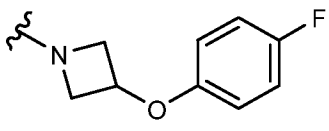
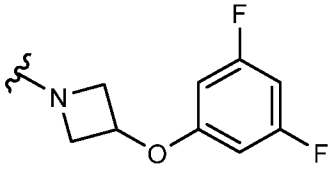
[00197] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетЦик^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N -или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетЦик^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6

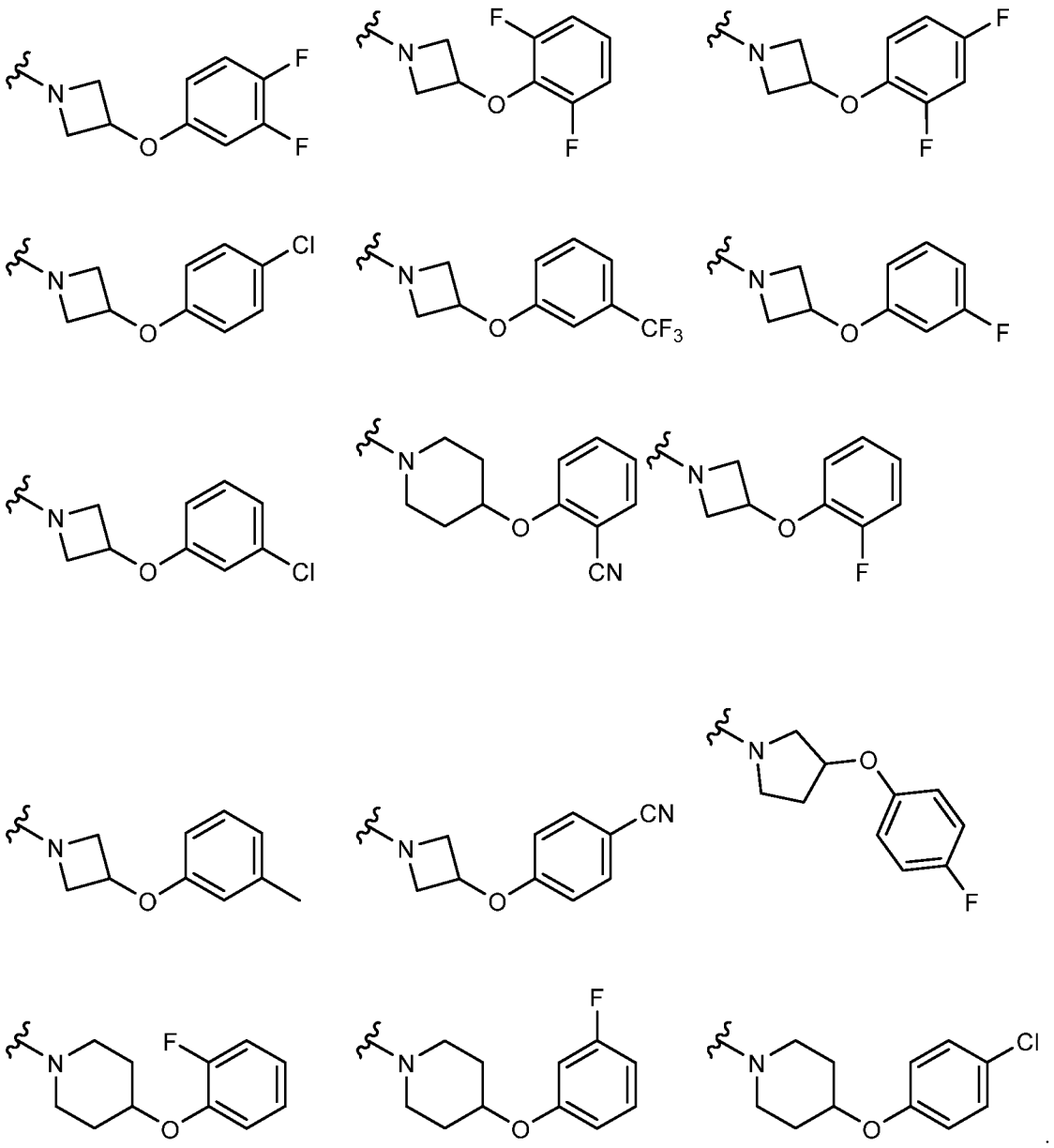
алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси-. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00198] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N -или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо

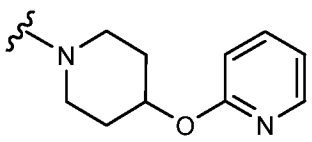
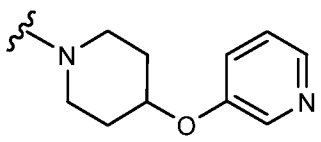
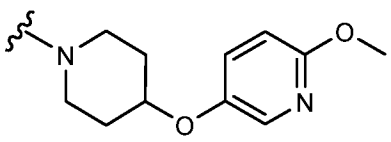
представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦус^b(C1-C3 алкил)ОCH_2-; гетЦус^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦус^c, где гетЦус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой Ar^1O-, где Ar^1 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, Ar^1 является незамещенным или замещенным одним или более заместителяит, независимо выбранными из галогена, CN и C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4 или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающие примеры включают структуры:

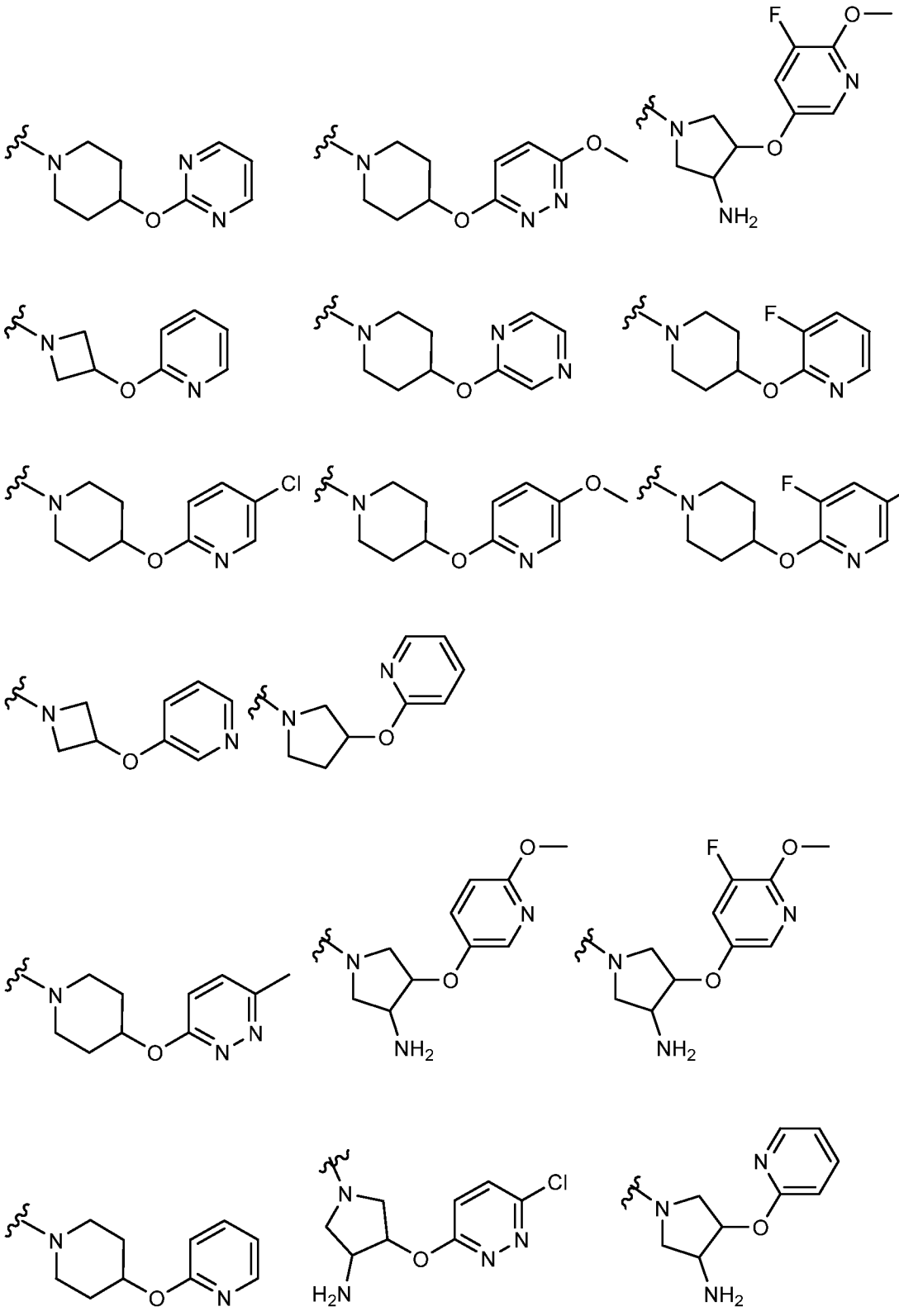










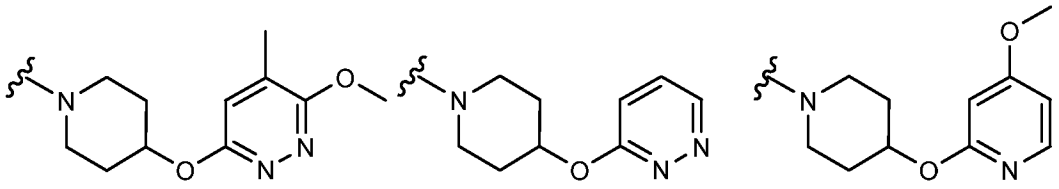


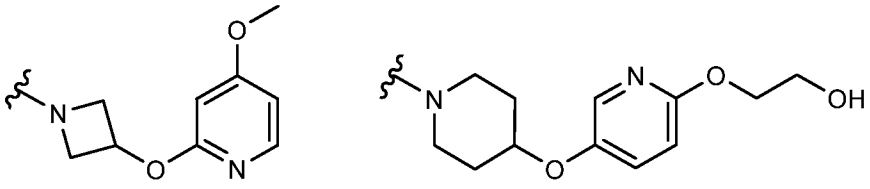
[00199] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N -или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя

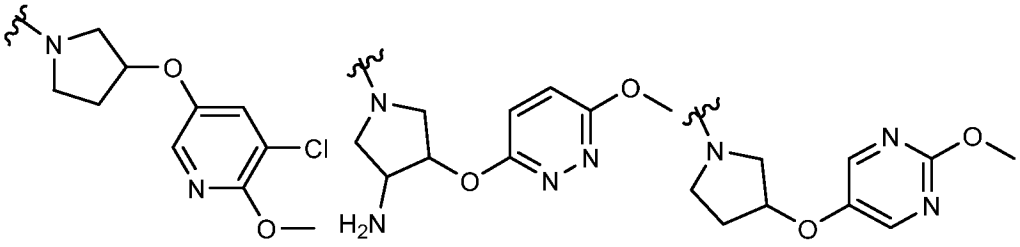
заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^2O-, где гетAr^1 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, является необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гидроксиC1-C6 алкокси. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-. Неограничивающие примеры включают структуры:

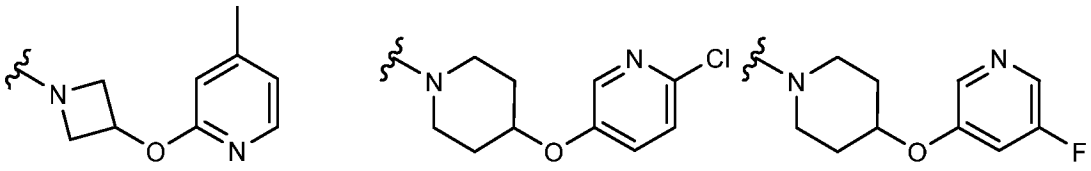




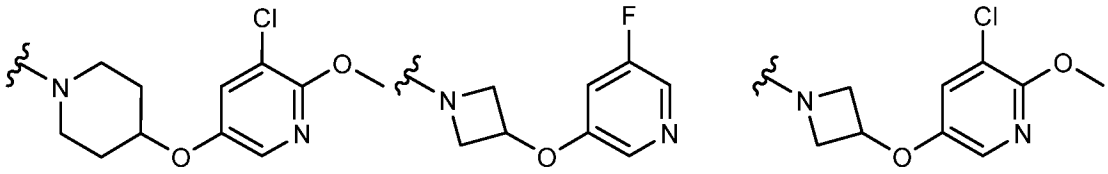


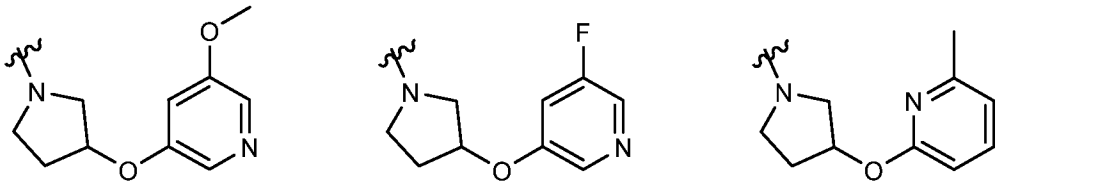


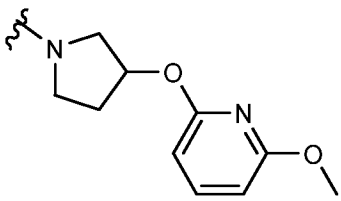


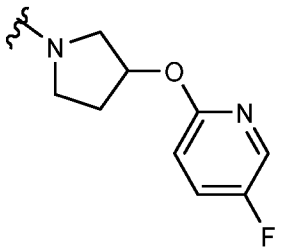


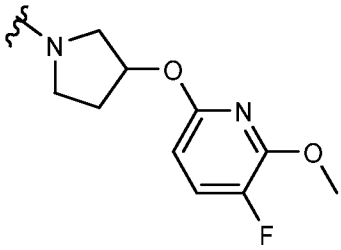


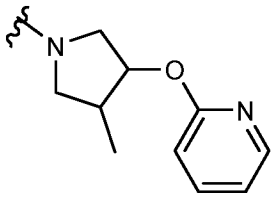


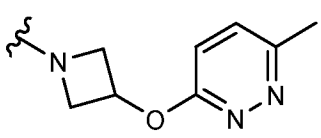


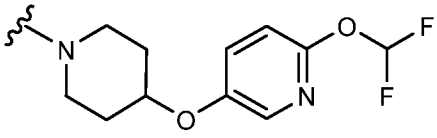


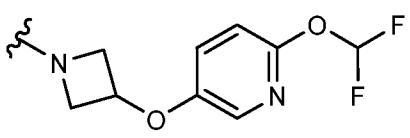


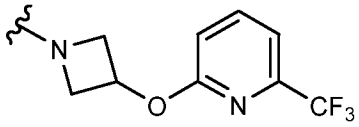


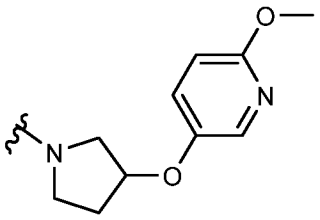


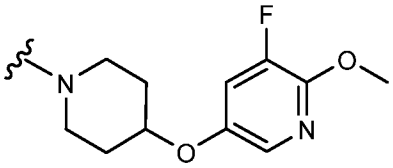


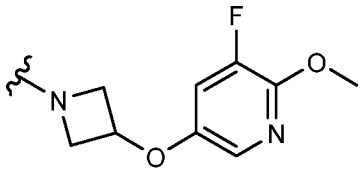


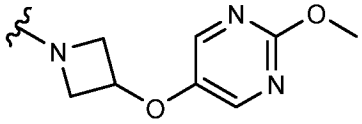


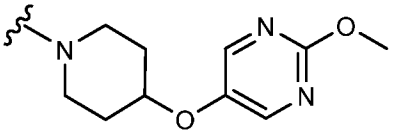


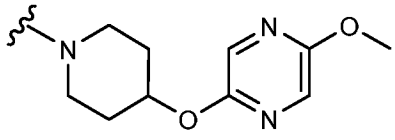


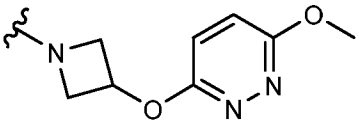


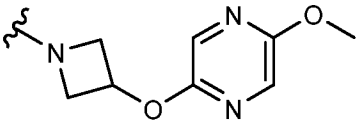


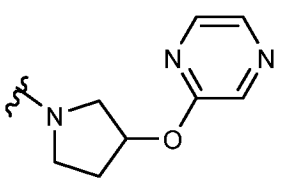
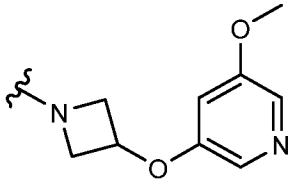
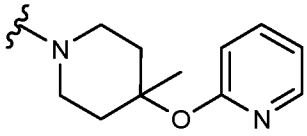
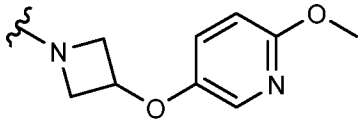
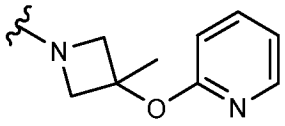
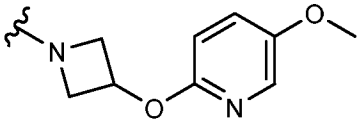
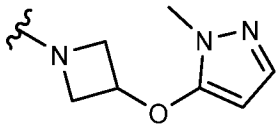
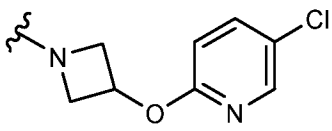
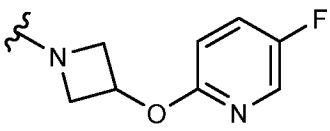
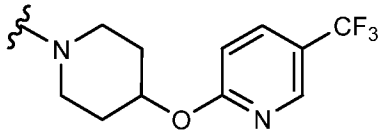
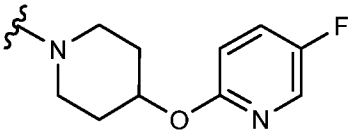
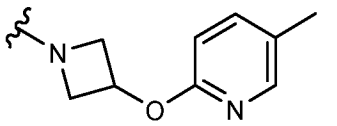
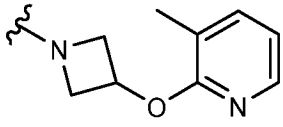
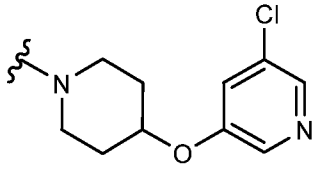


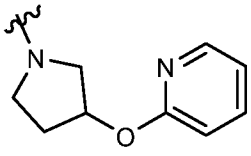
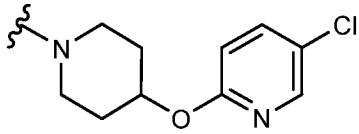
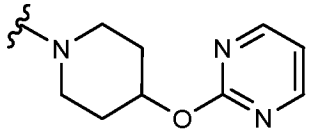
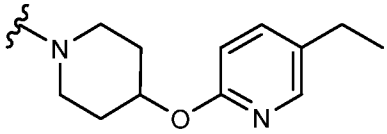


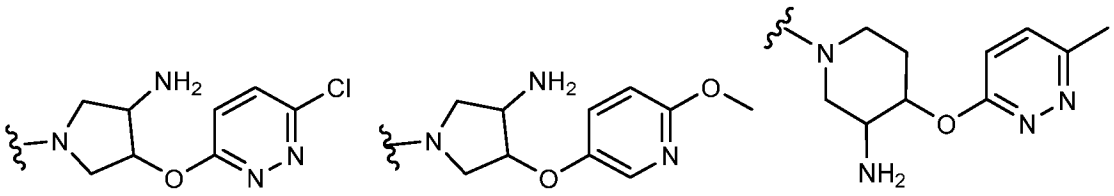






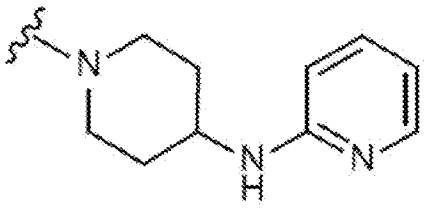















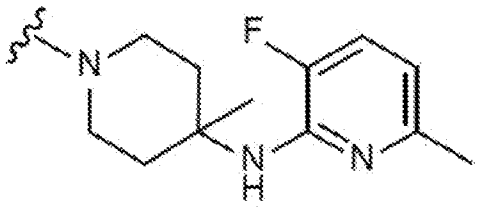







[00200] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-или R'R"N -или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой Ar^{1}NR^g-, где Ar^1 является таким, как определено для формулы **I** и R^g представляет собой H или C-C6 алкил. В одном варианте реализации, Ar^1 необязательно замещен одним или более атомами галогена. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0, 1

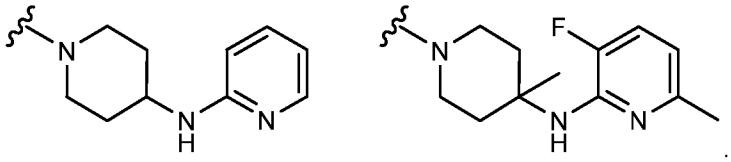
или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:





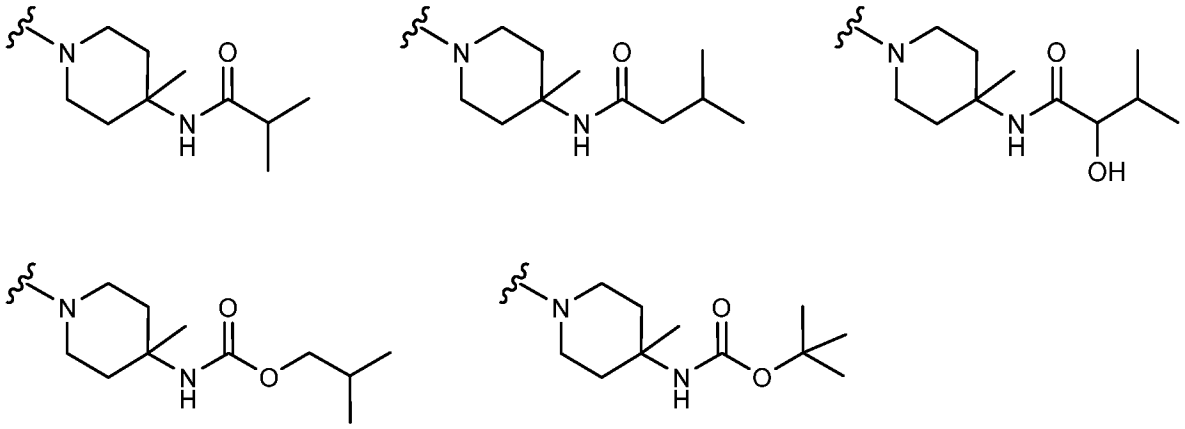
[00201] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетЦик^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N -или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетЦик^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦик^c, где гетЦик^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr$^2NR^g$-, где гетAr^2 является таким, как определено для формулы **I** и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой

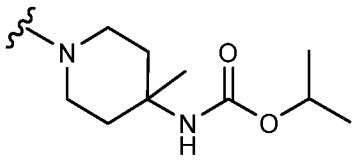
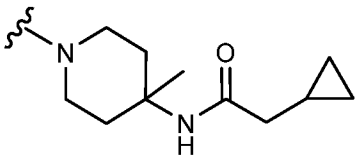
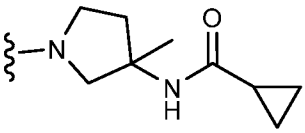
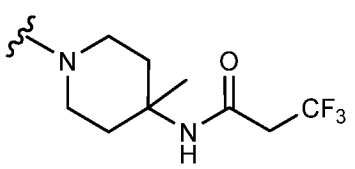
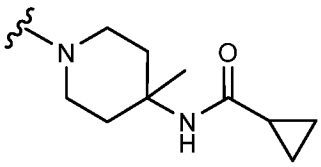
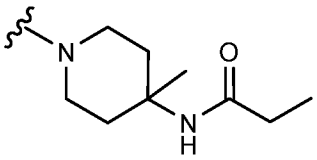
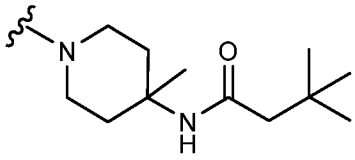
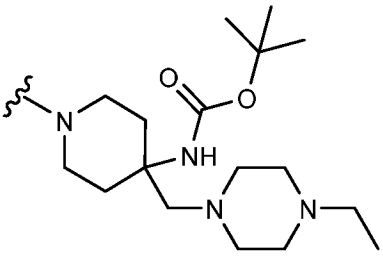
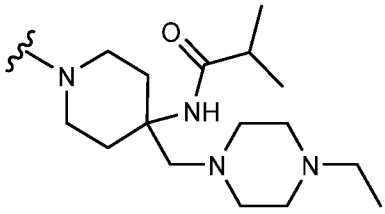
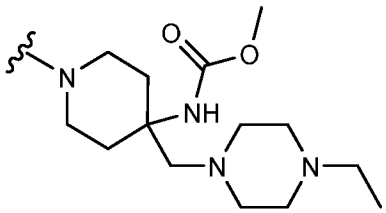
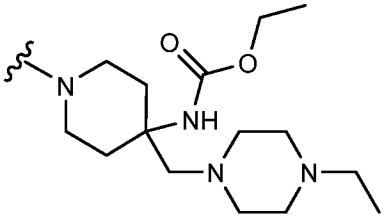
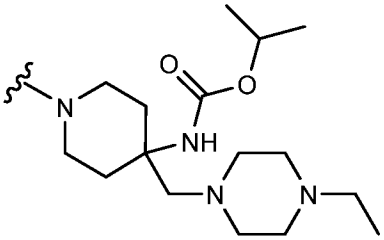
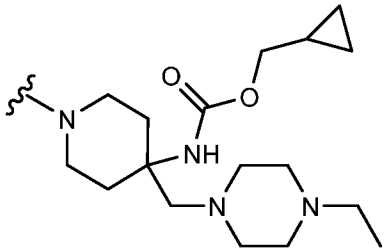
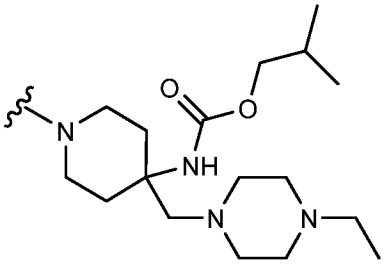
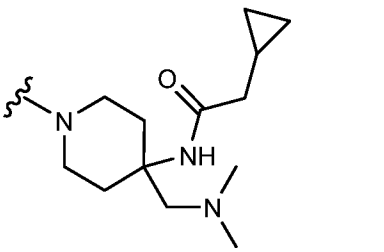
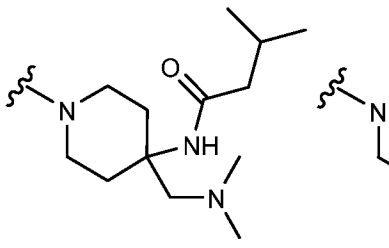
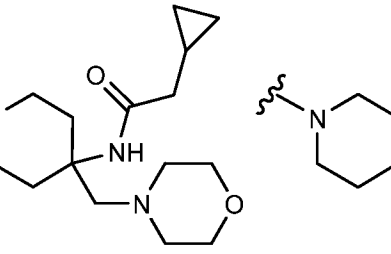
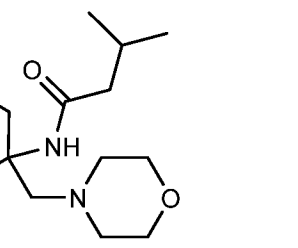
пиридильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила и галогена. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающие примеры включают структуры:

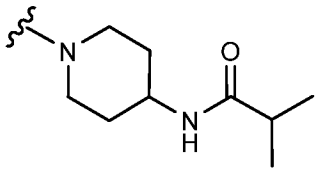
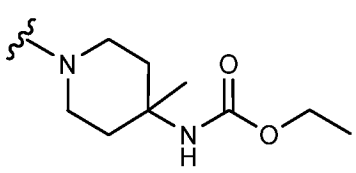
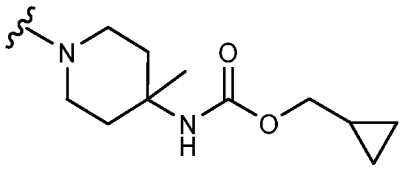
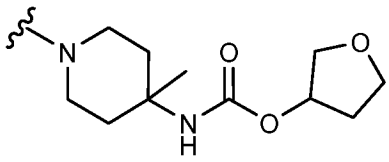
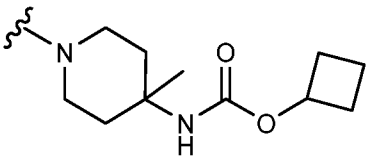
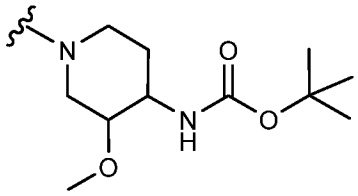
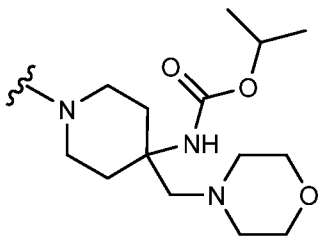
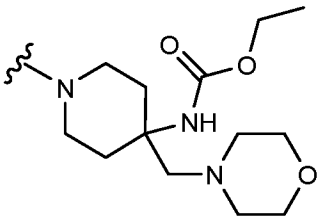
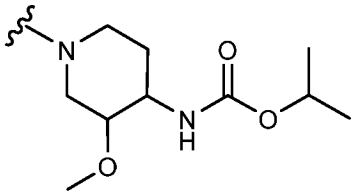
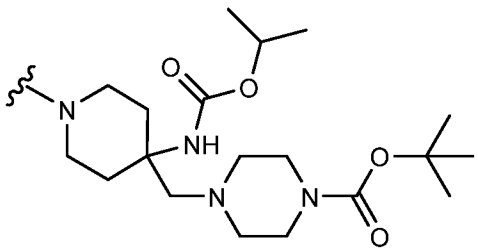
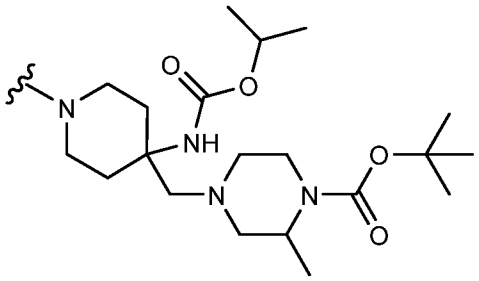
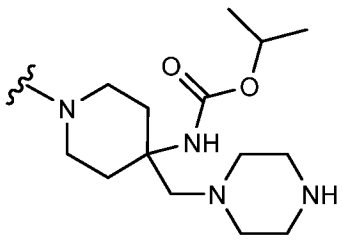
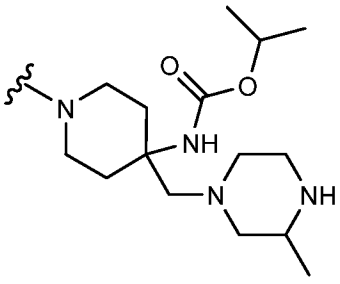
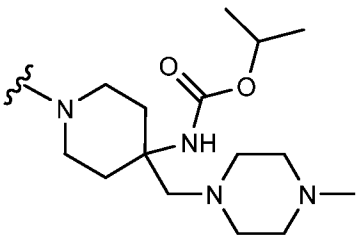


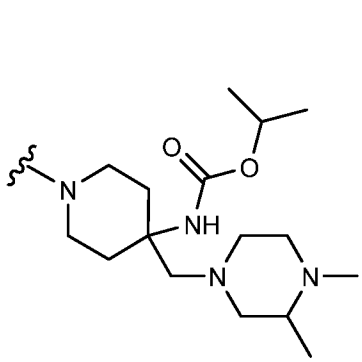
[00202] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b)циклопропил, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N -или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетЦик^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦик^c, где гетЦик^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой

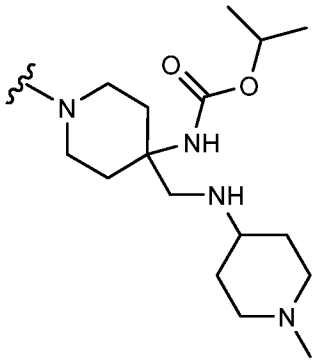
$R^3C(=O)NR^g$, где R^3 и R^g являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, R^g представляет собой водород. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1 и n равно 0. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, R^b представляет собой гидрокси, гетЦик$^bCH_2$-, R^cR^dN-, $R^cR^dNCH_2$-, C1-C6 алкокси, (R'R"N)C1-C6 алкокси$(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1 и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил или гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2-, где гетЦик^b, R^c и R^d представляют собой, как определенп для формулы I. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гетЦик$^bCH_2$-, где гетЦик^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетЦик^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и R'R"N-, где R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации R^b представляет собой R^cR^dN- или $R^cR^dNCH_2$-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и R^d представляет собой водород или C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

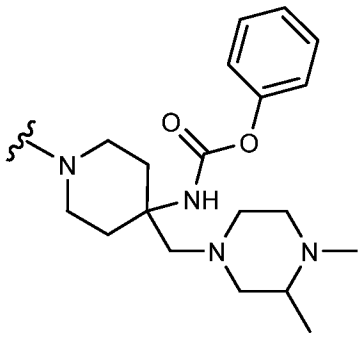


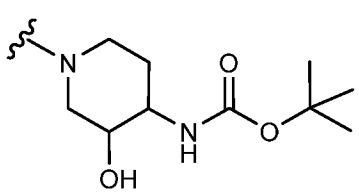



















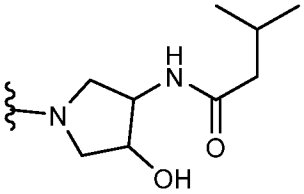















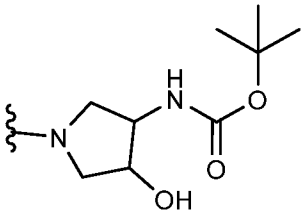


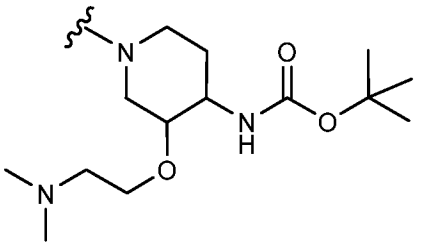


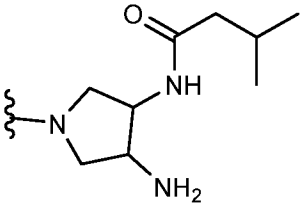


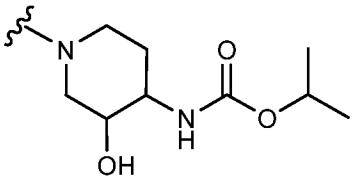


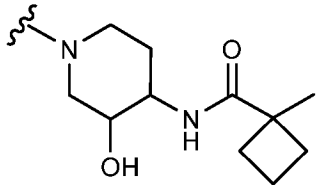


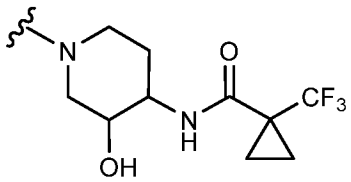


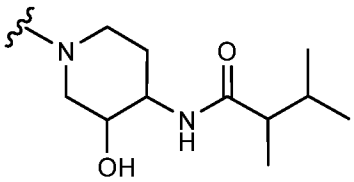


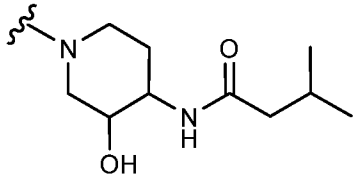


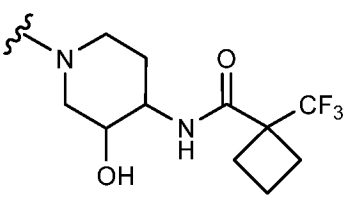


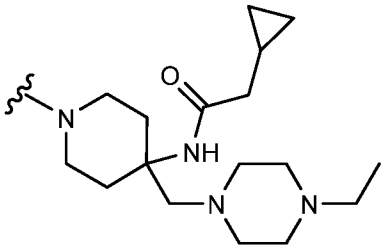


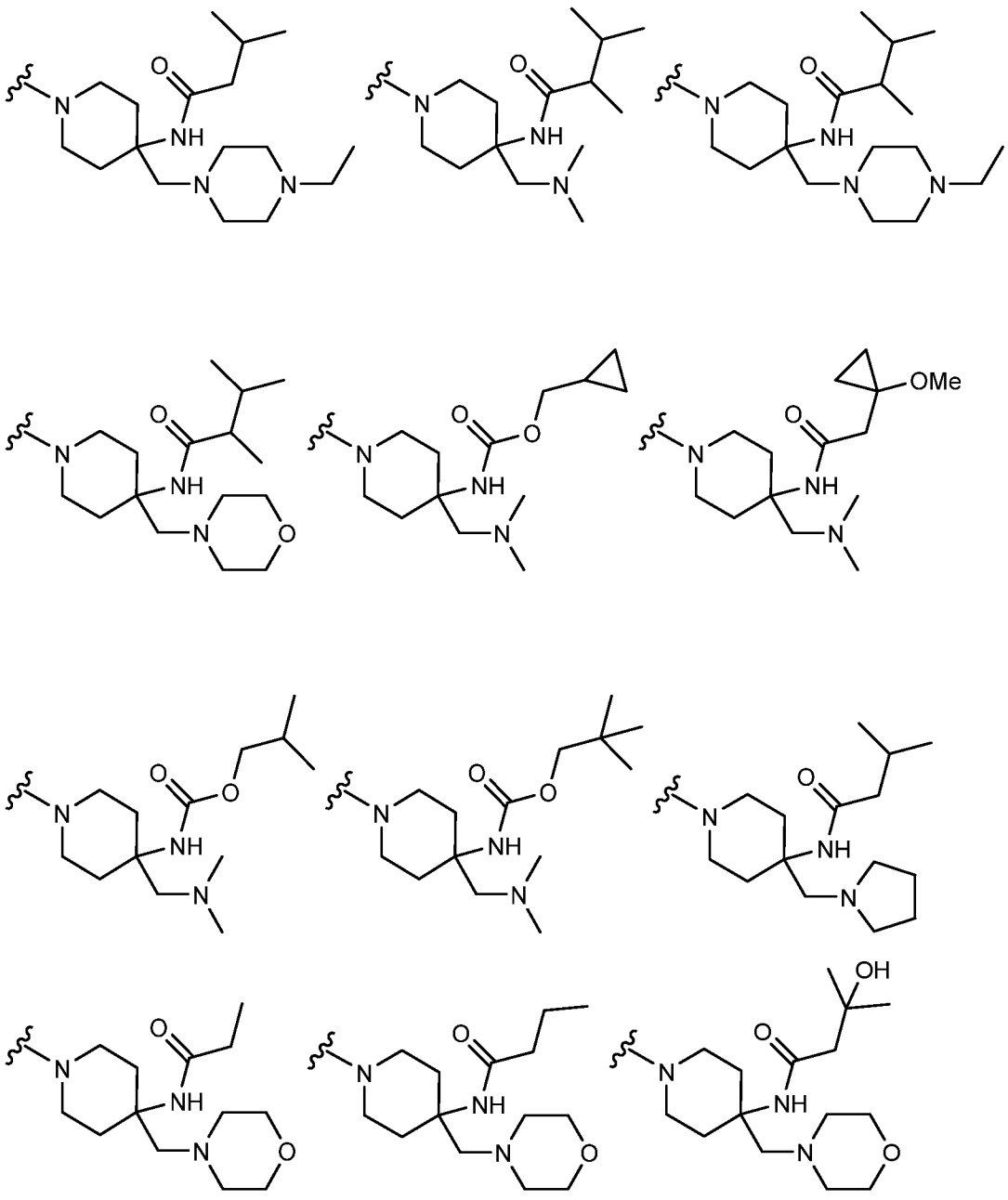


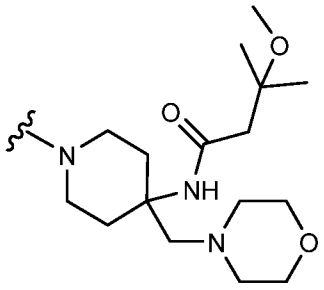
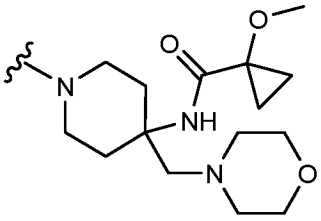
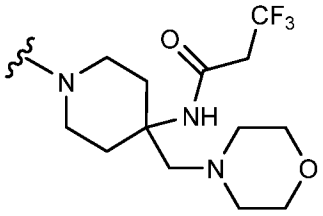
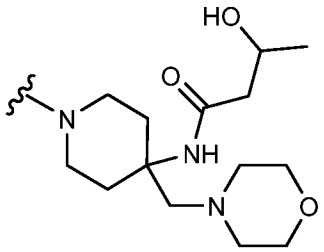
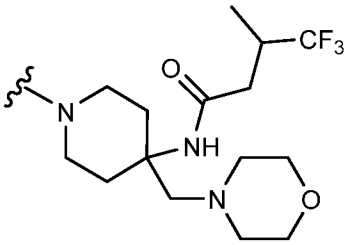
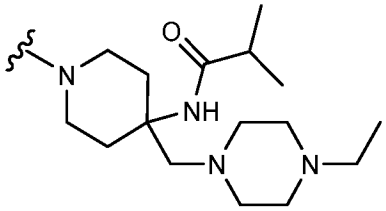
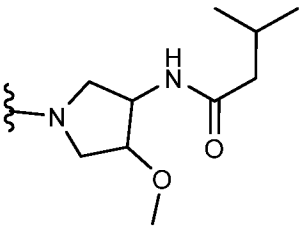
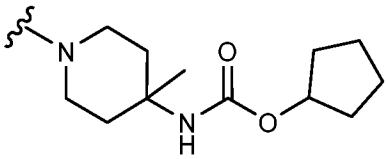
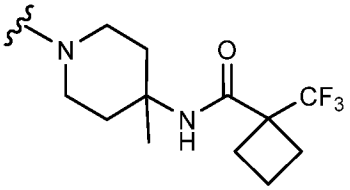
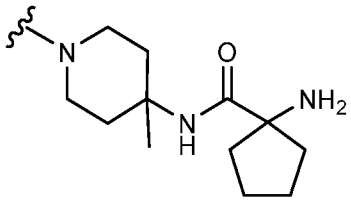
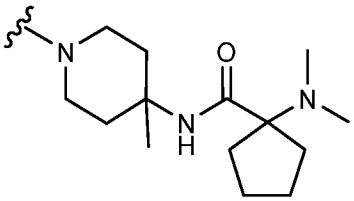
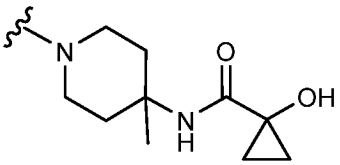


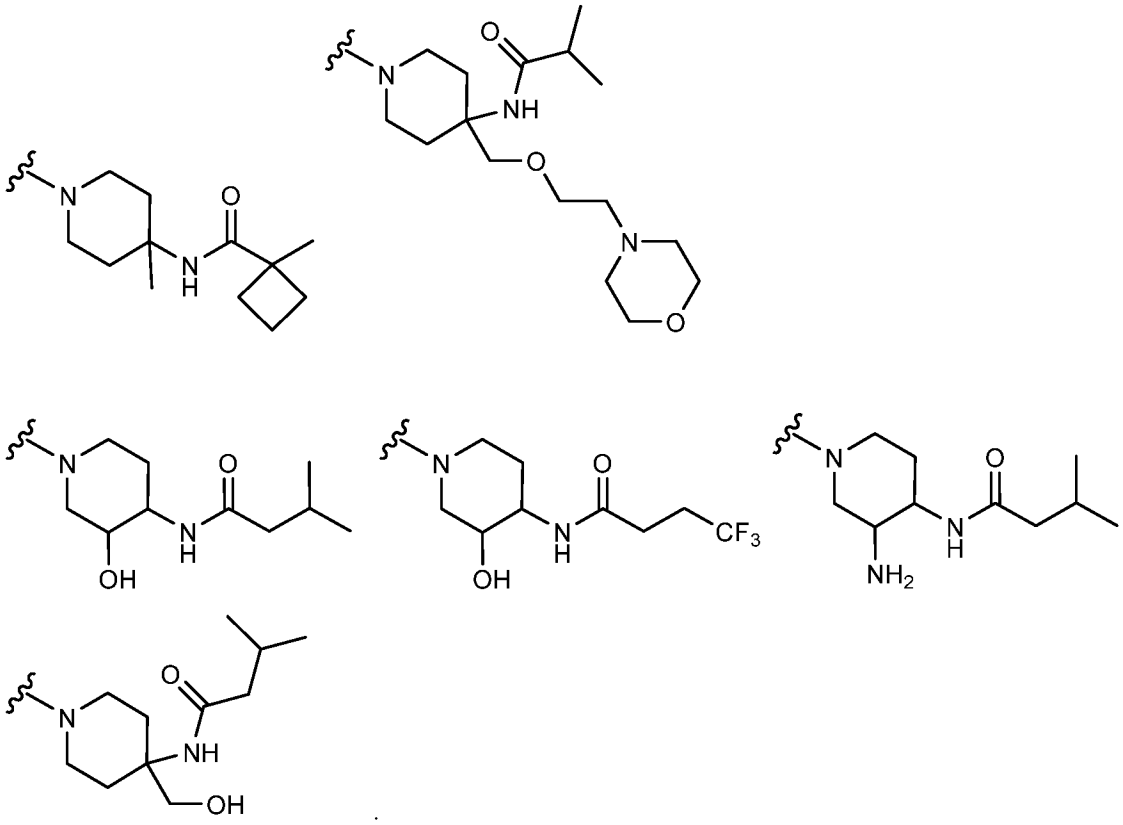






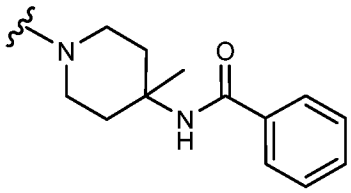
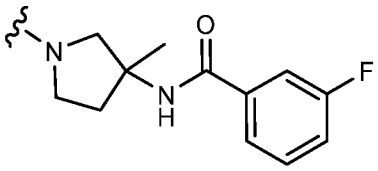
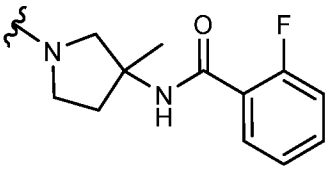
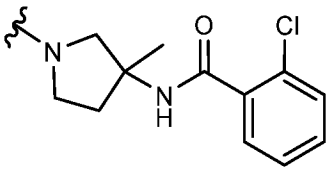
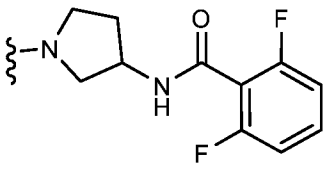
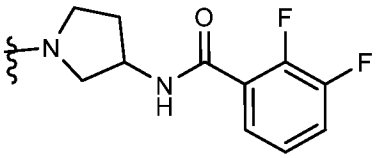
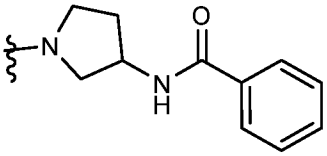
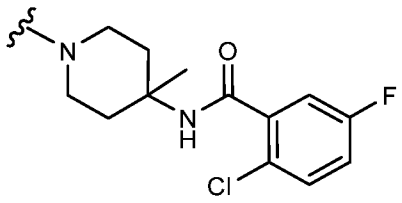
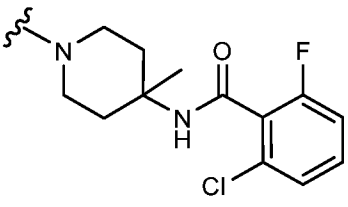
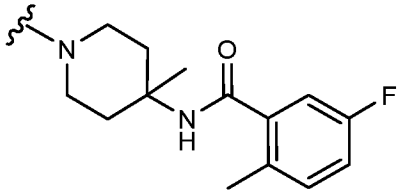
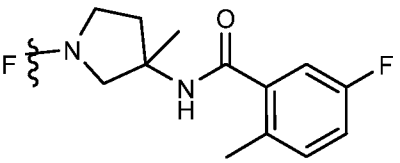
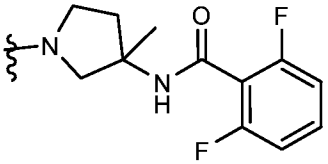
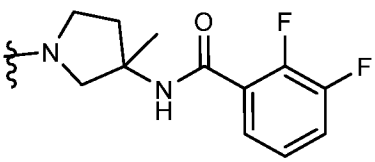
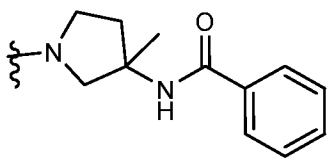
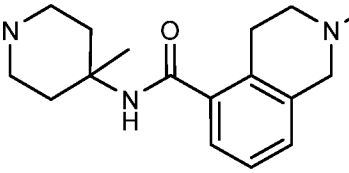


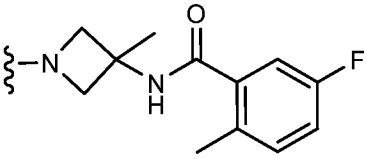
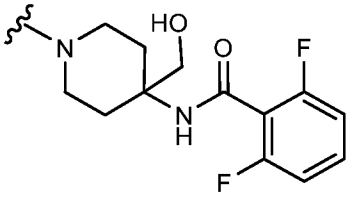













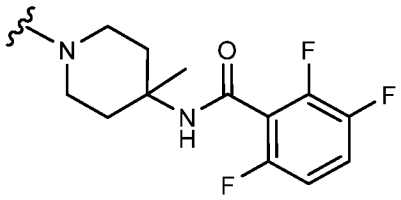
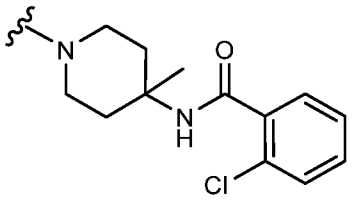
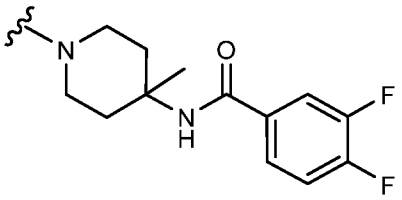
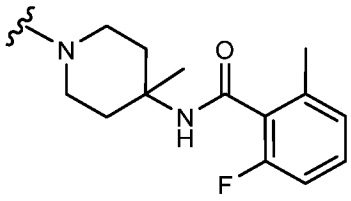
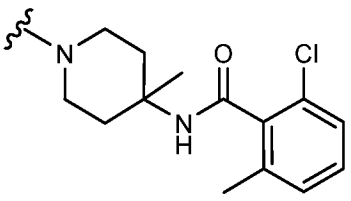
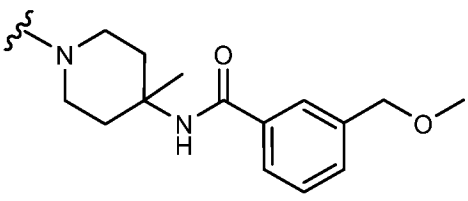
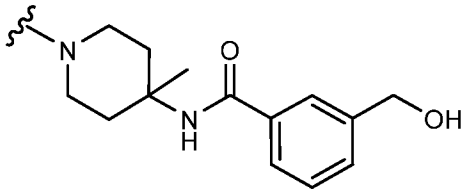
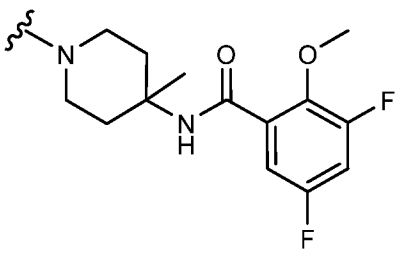
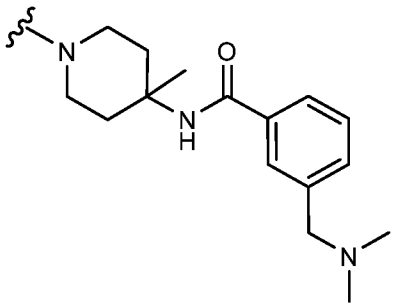
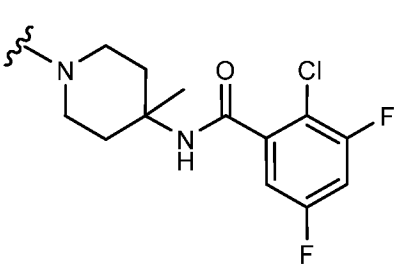
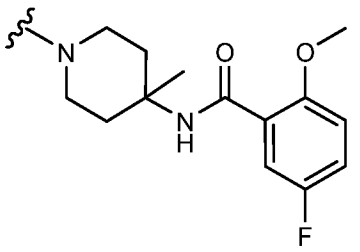
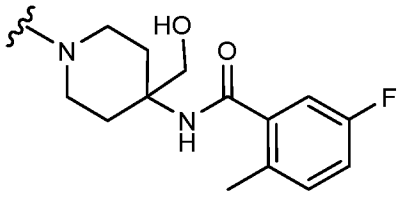
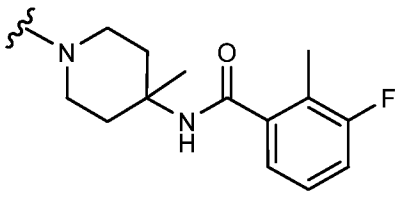
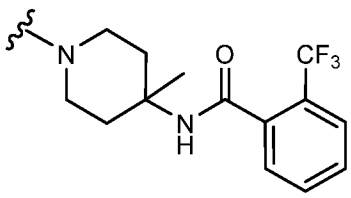
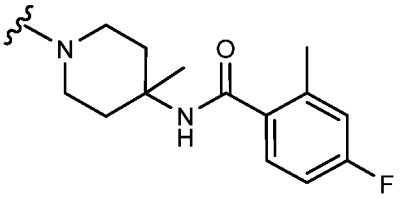
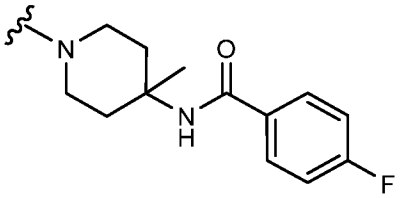


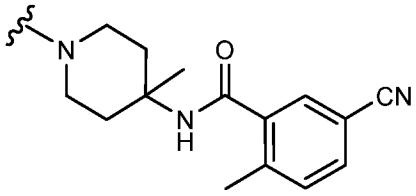
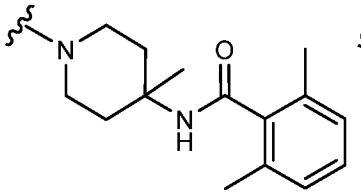
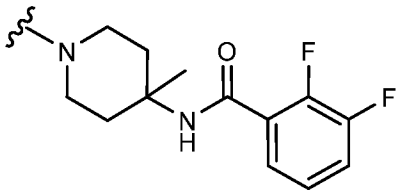
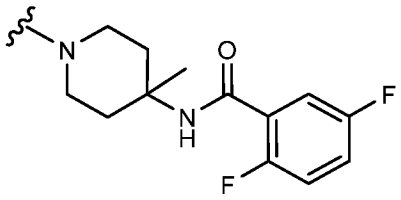
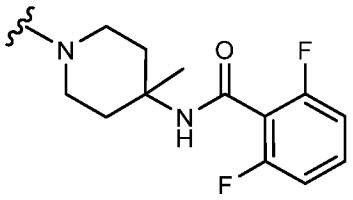
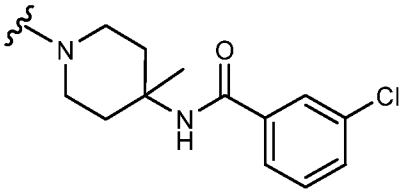
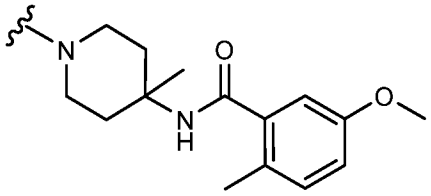
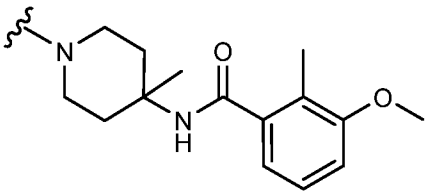
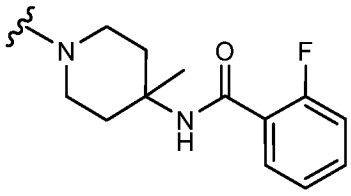
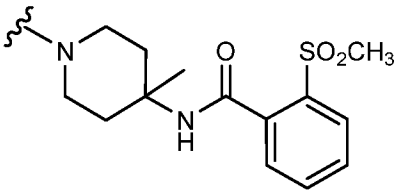
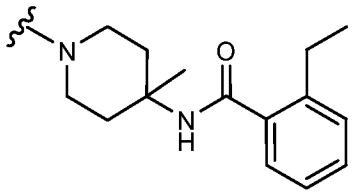
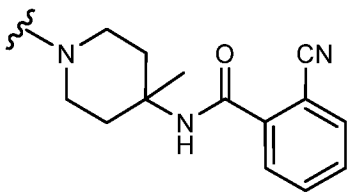
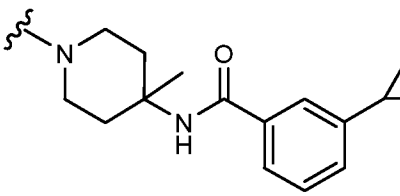
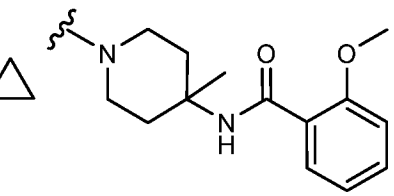
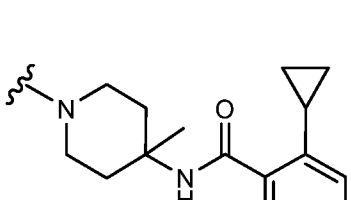
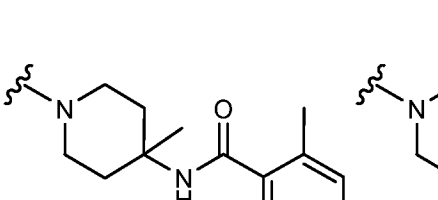
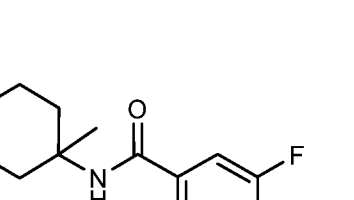
[00203] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси

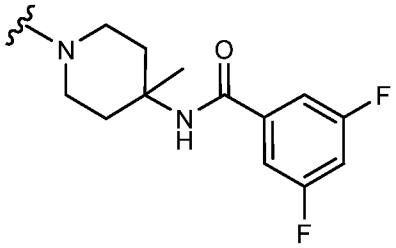
C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой $Ar^1C(=O)NR^g$-, где Ar^1 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, Ar1 является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO_2-, и (R^eR^fN)C1-C6 алкила, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора) или гидроксиC1-C6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой C1-C6 алкокси, гетСус$^bCH_2$- или $R^cR^dNCH_2$-, где гетСус^b, R^c и R^d представляют собой, как определенно для формулы I. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гетСус$^bCH_2$-, где гетСус ^{b} представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетСус ^{b} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-. В одном варианте реализации, R^b представляет собой $R^cR^dNCH_2$-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, R^b представляет собой гидроксил. Неограничивающие примеры включают структуры:

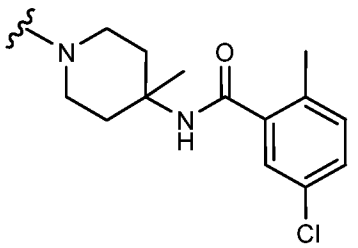
















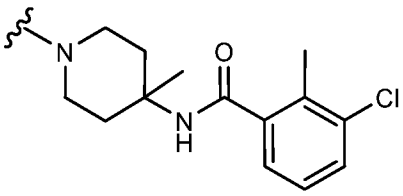



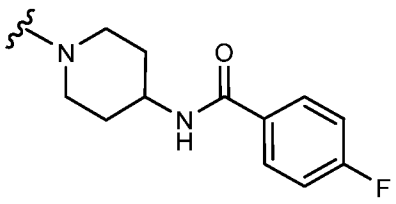

















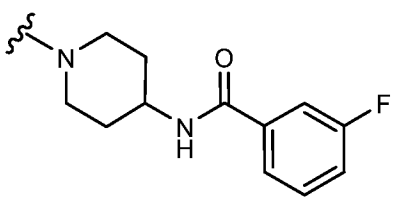


















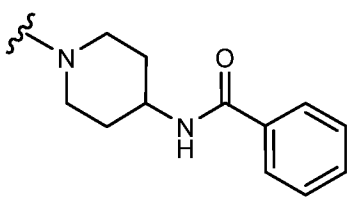


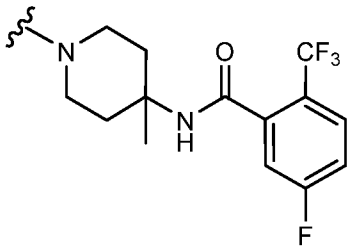


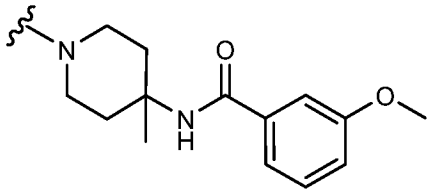


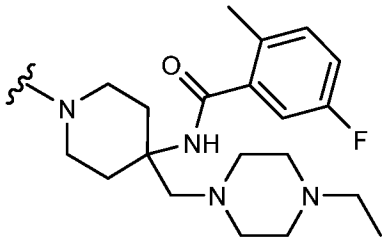


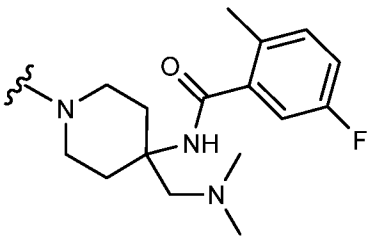


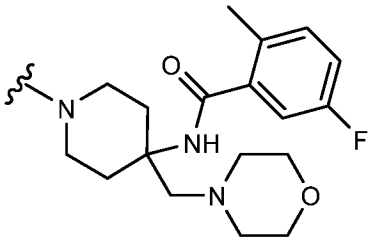


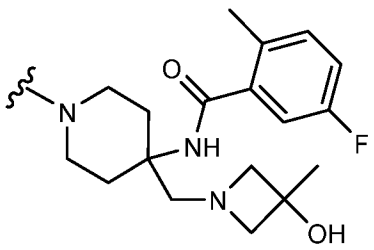


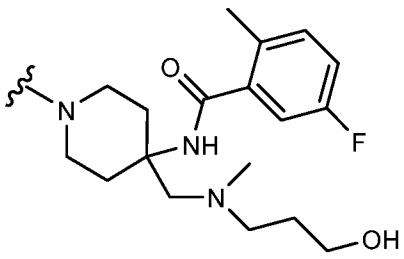


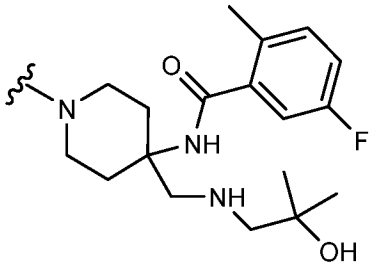


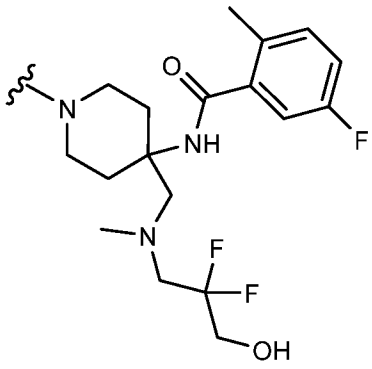
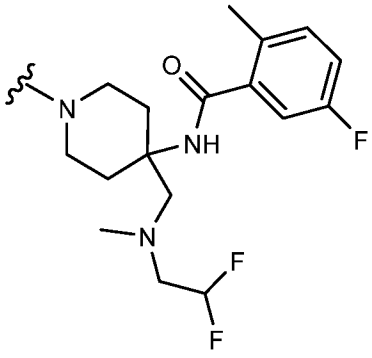
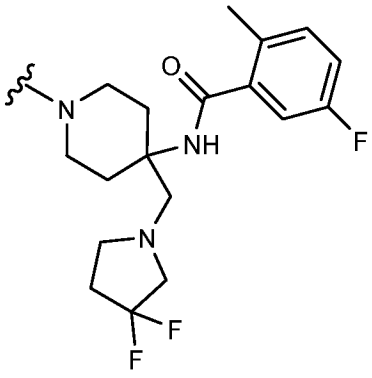
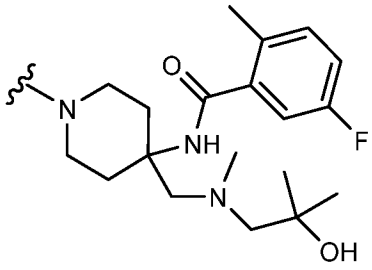
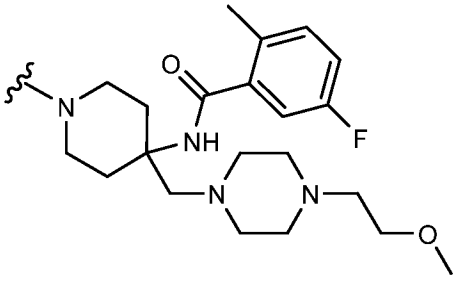
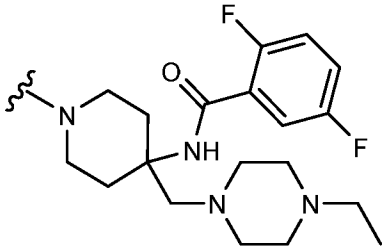
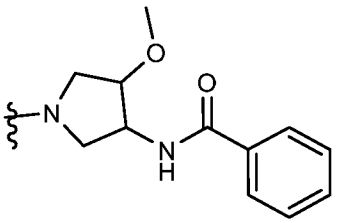
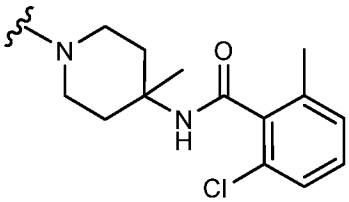
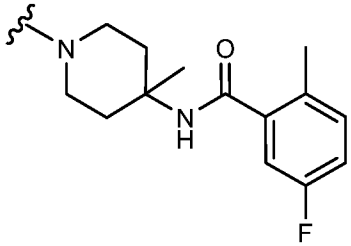
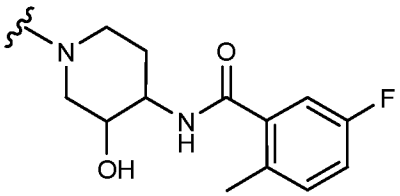
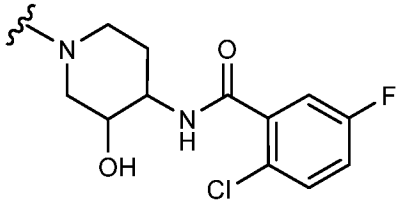
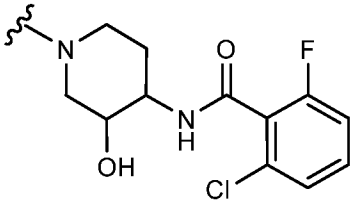


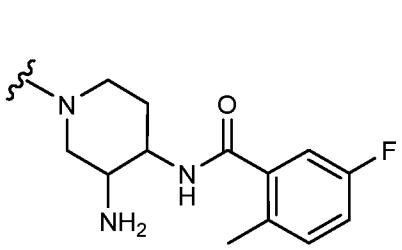


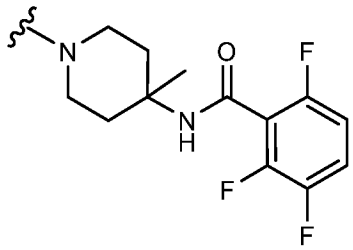


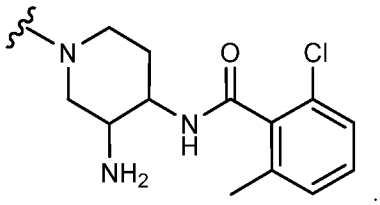




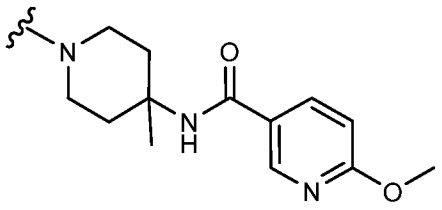


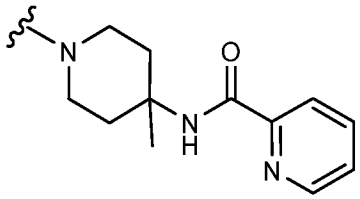


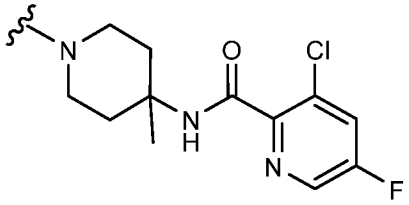


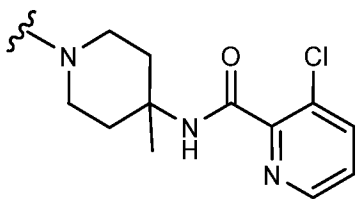
[00204] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$ -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой

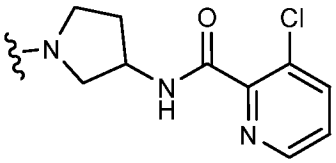
гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, где p равно 0 или 1 и гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, является необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора) или гидроксиC1-C6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гидрокси, гетCyc^{b}CH$_2$-, R^{c}R^{d}NCH$_2$-, C1-C6 алкокси, или гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$-, где гетCyc^b, R^c и R^d являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гетCyc^{b}CH$_2$-, где гетCyc^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCyc^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^{c}R^{d}NCH$_2$-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

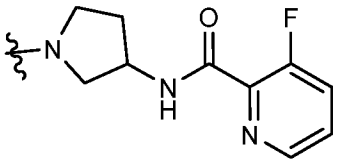


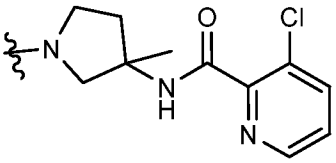


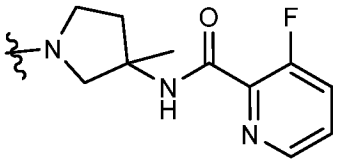


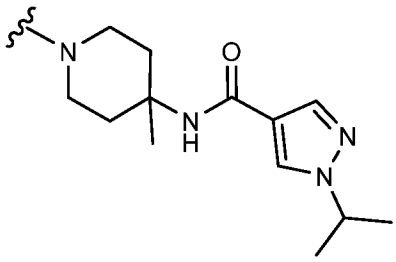


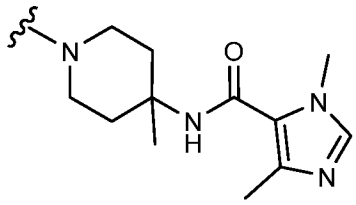


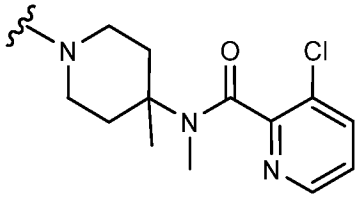


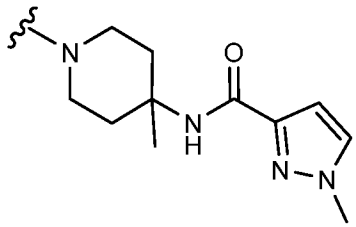


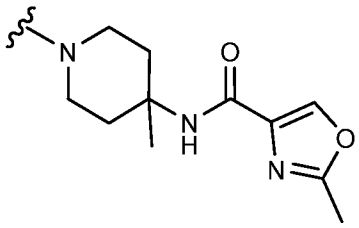


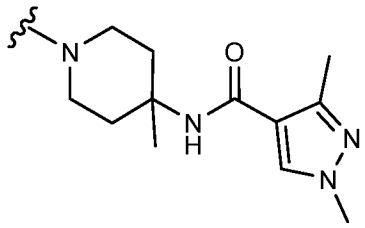


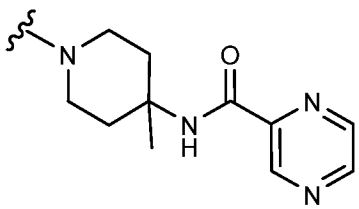


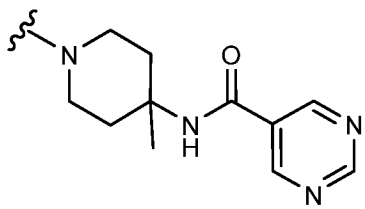


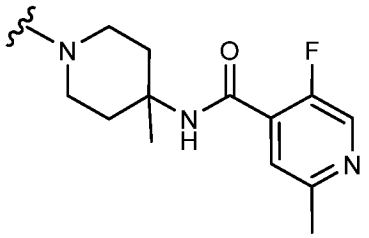


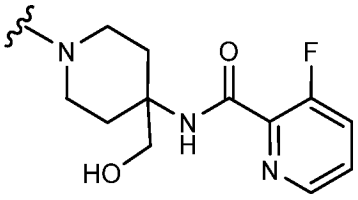


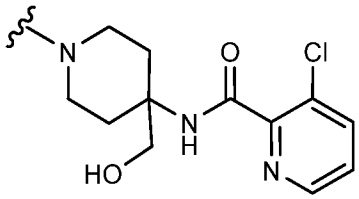


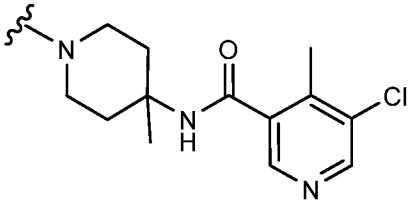


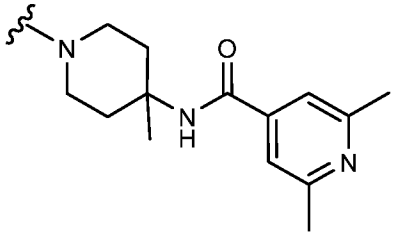


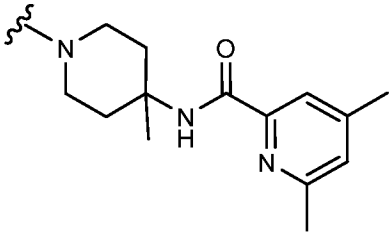


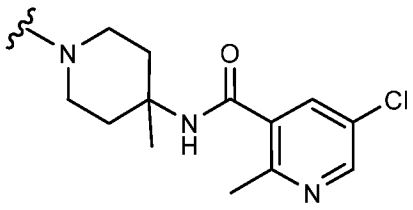


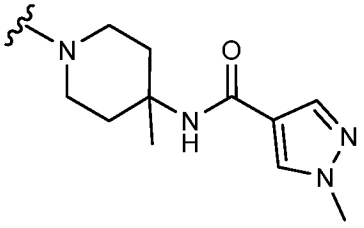


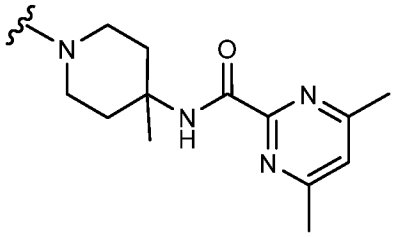


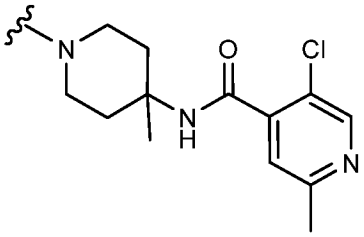


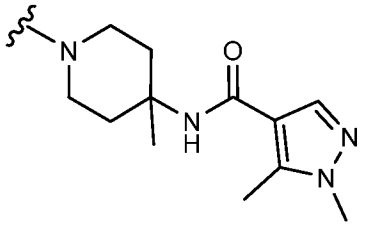


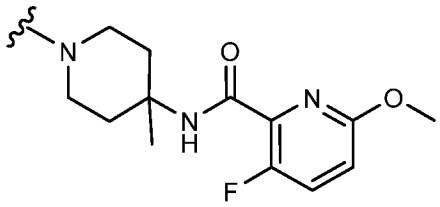


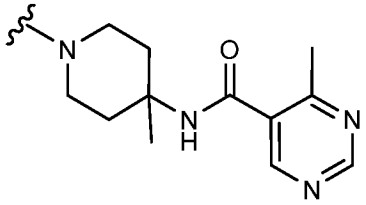


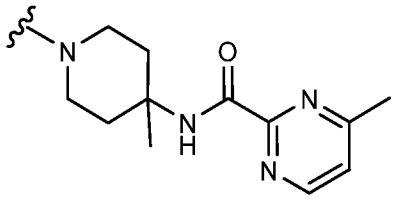


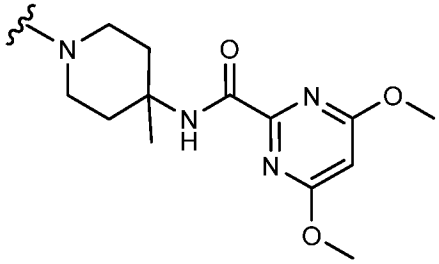


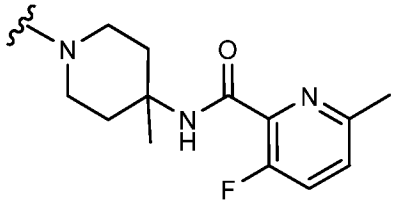


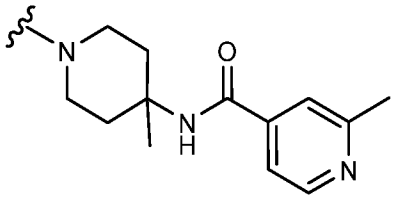


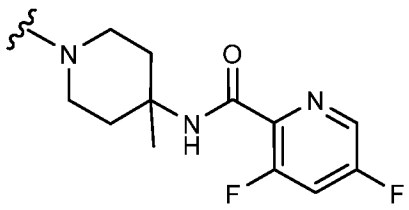


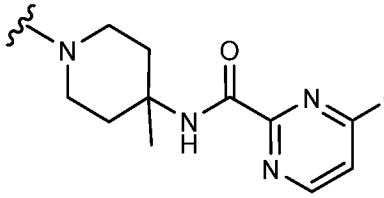


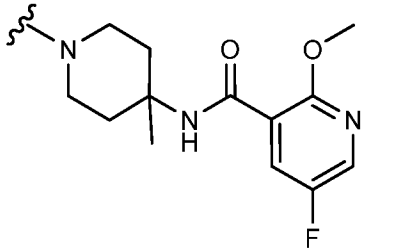


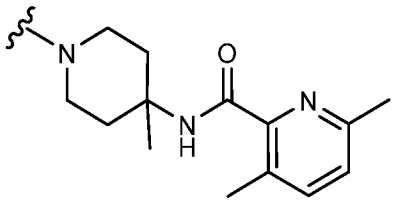


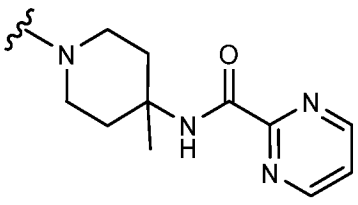


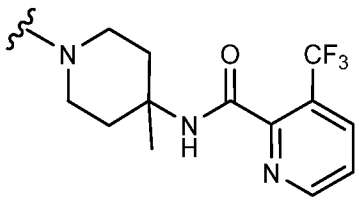


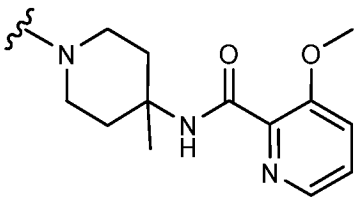


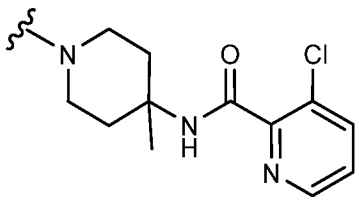


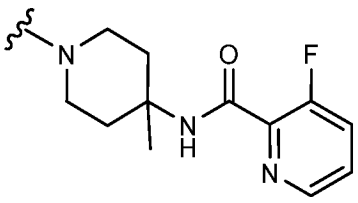


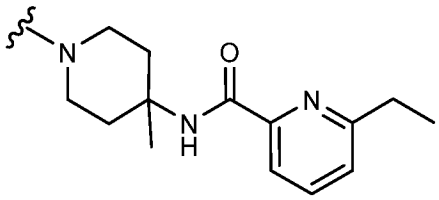


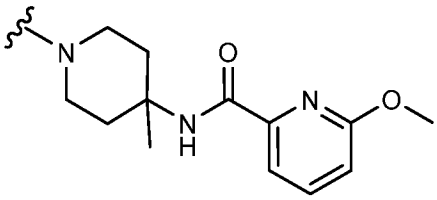


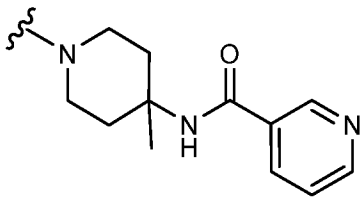


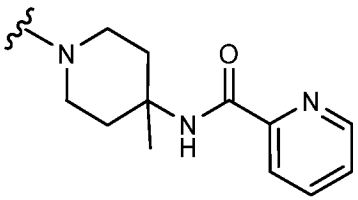


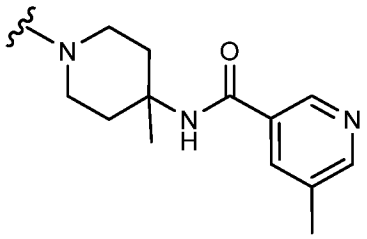


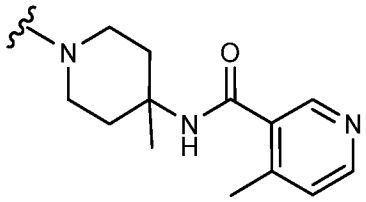


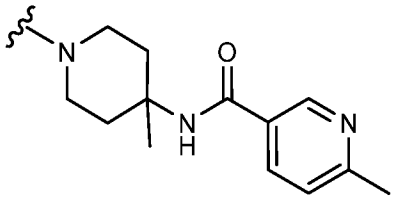


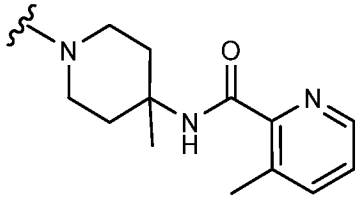


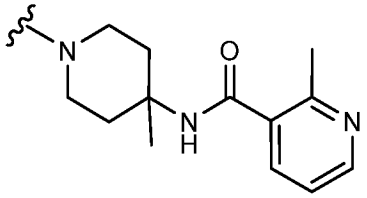


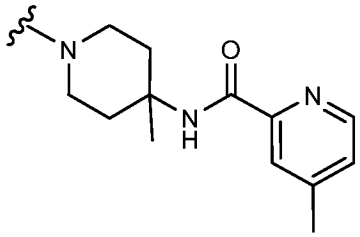


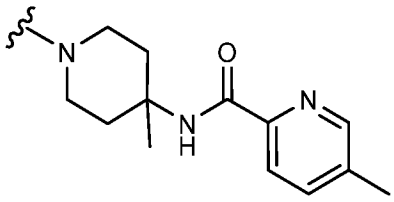


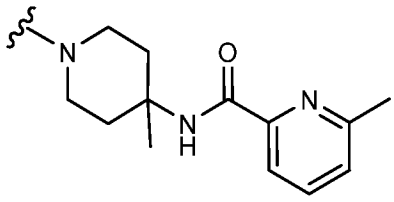


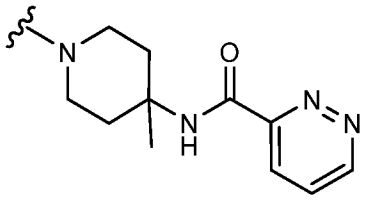


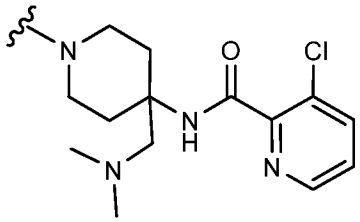


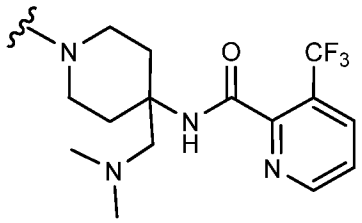


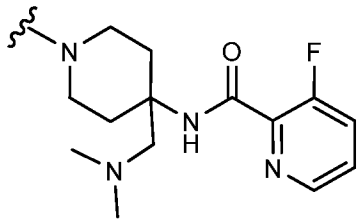


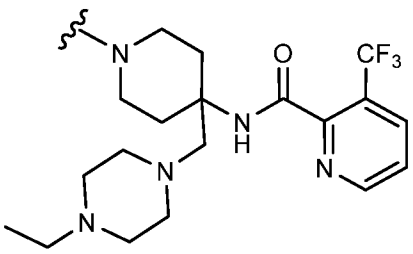


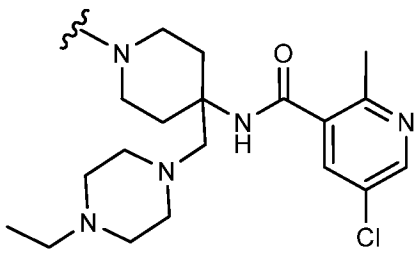


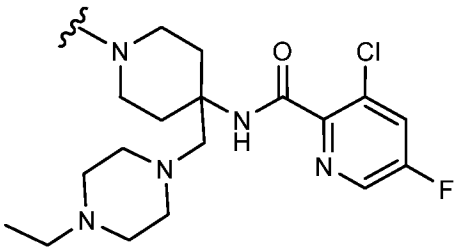


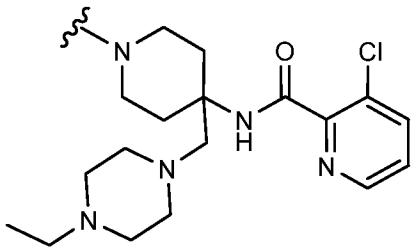


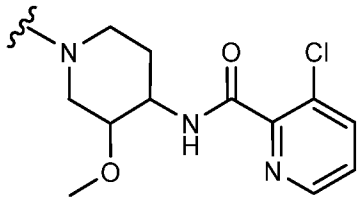


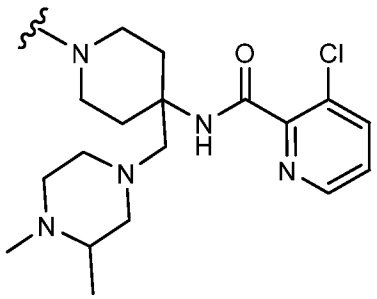


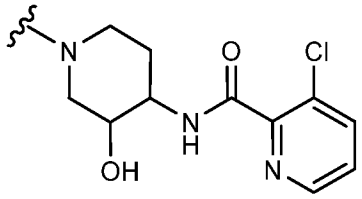


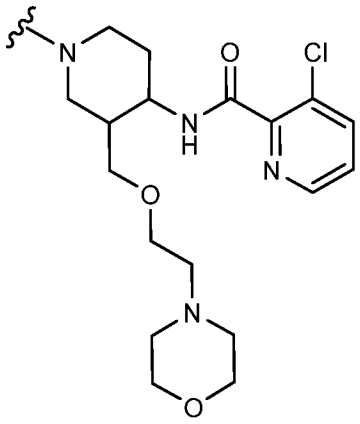


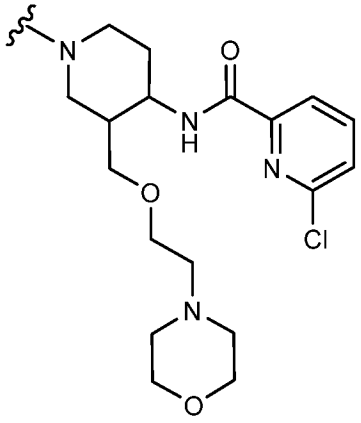


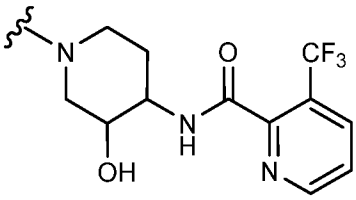


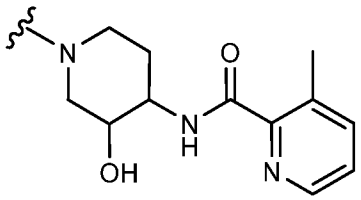


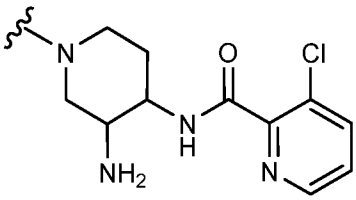


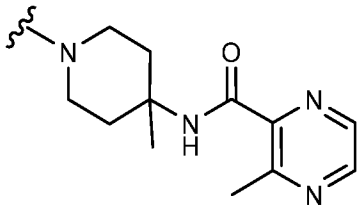


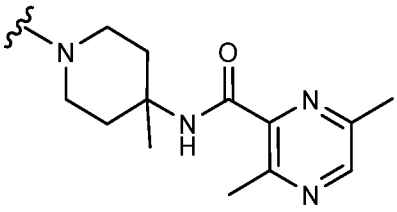


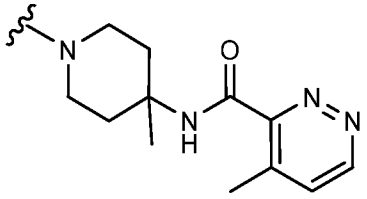


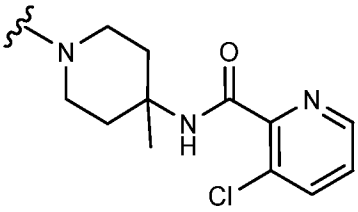


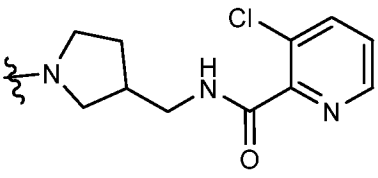


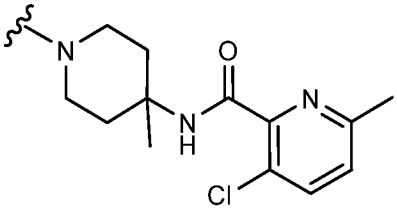


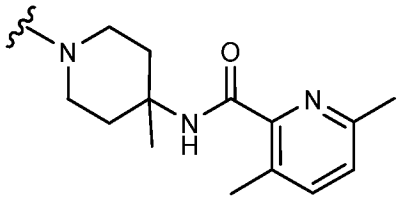


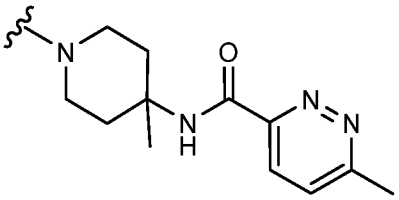






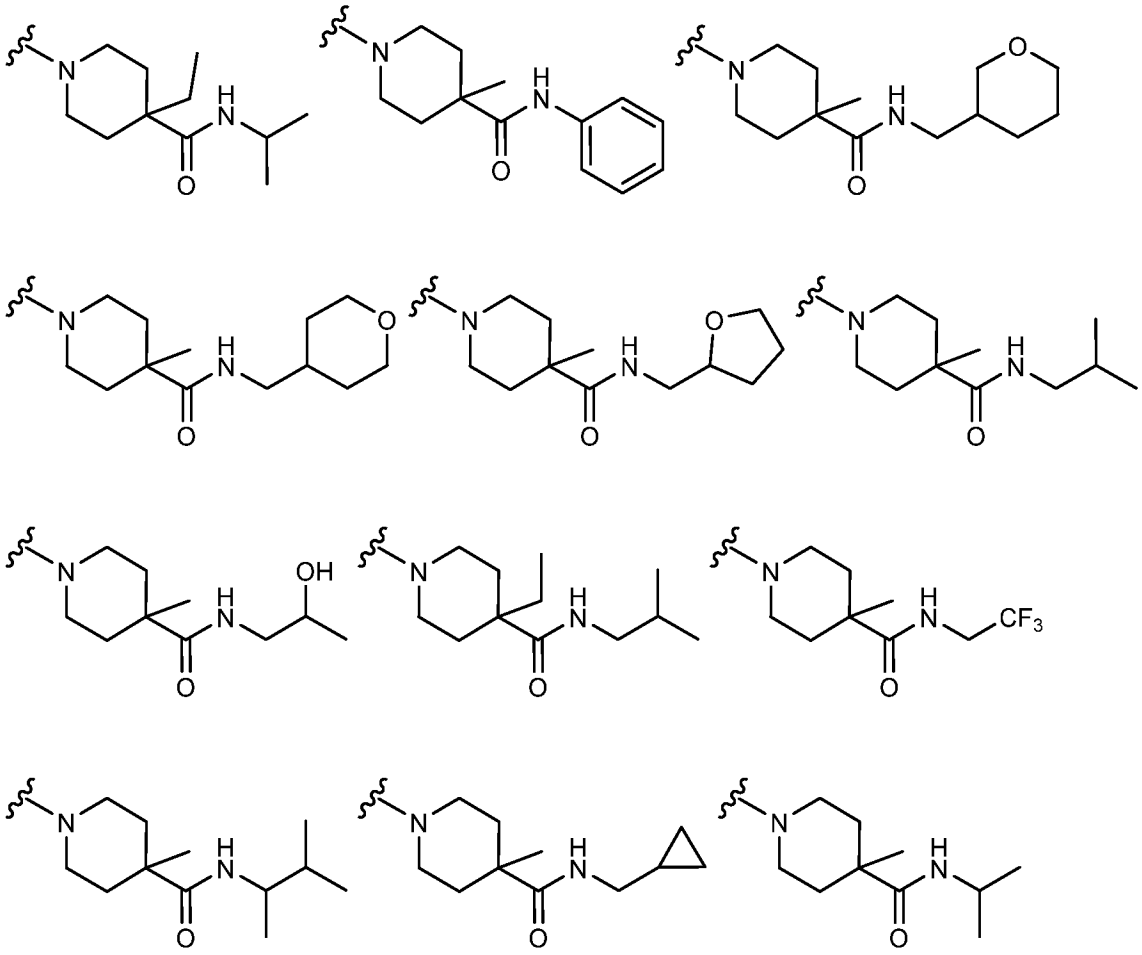


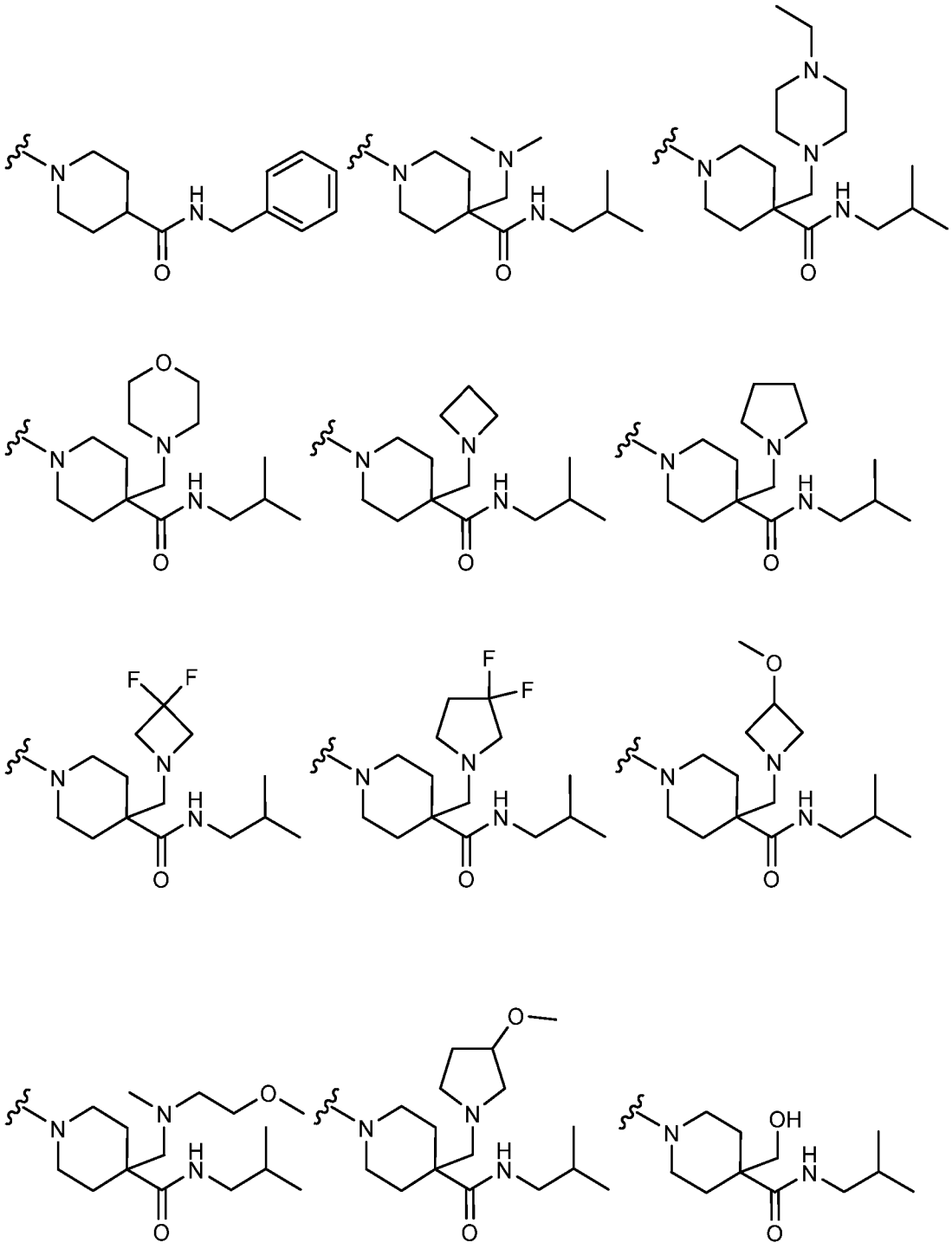


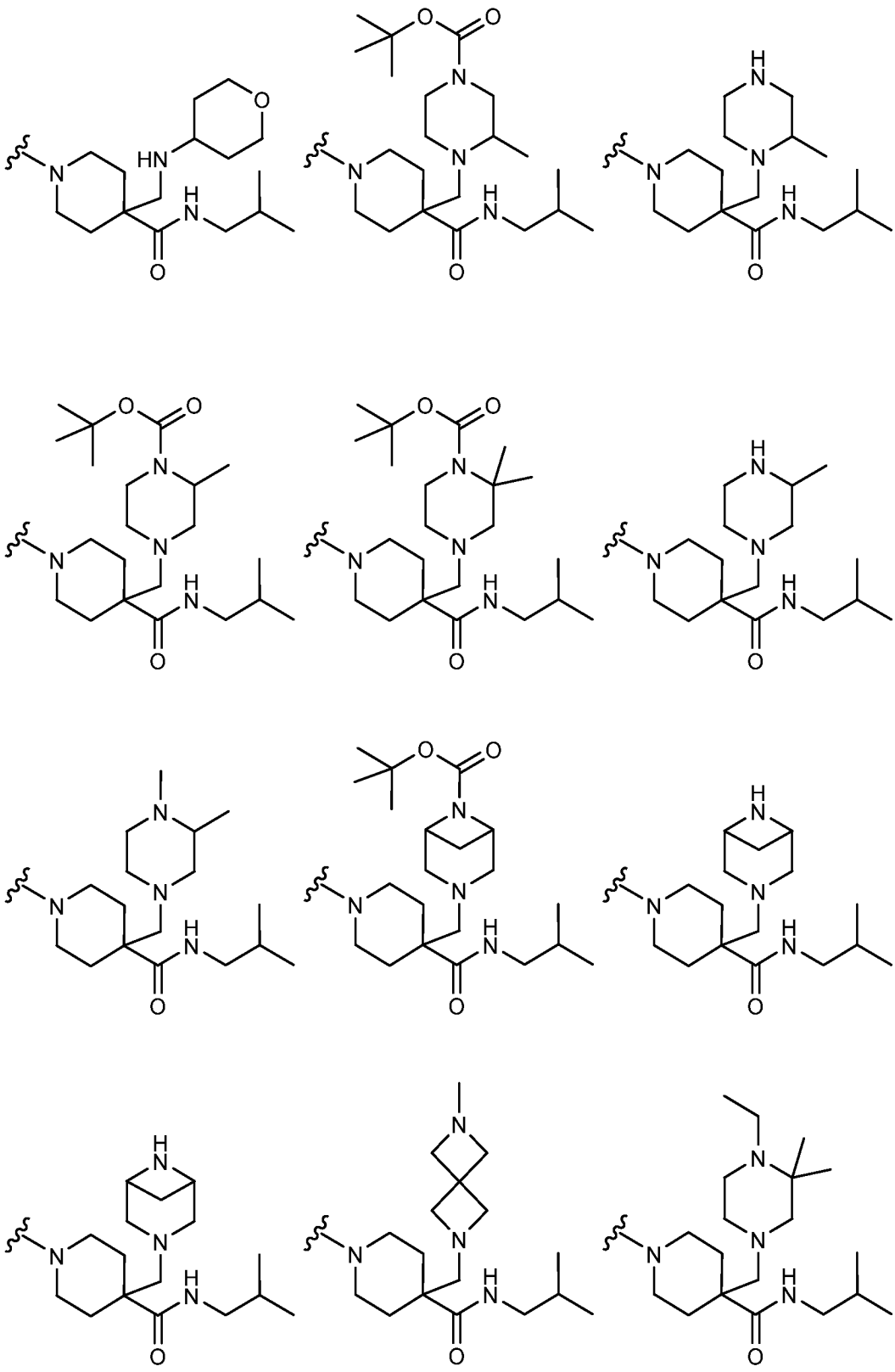


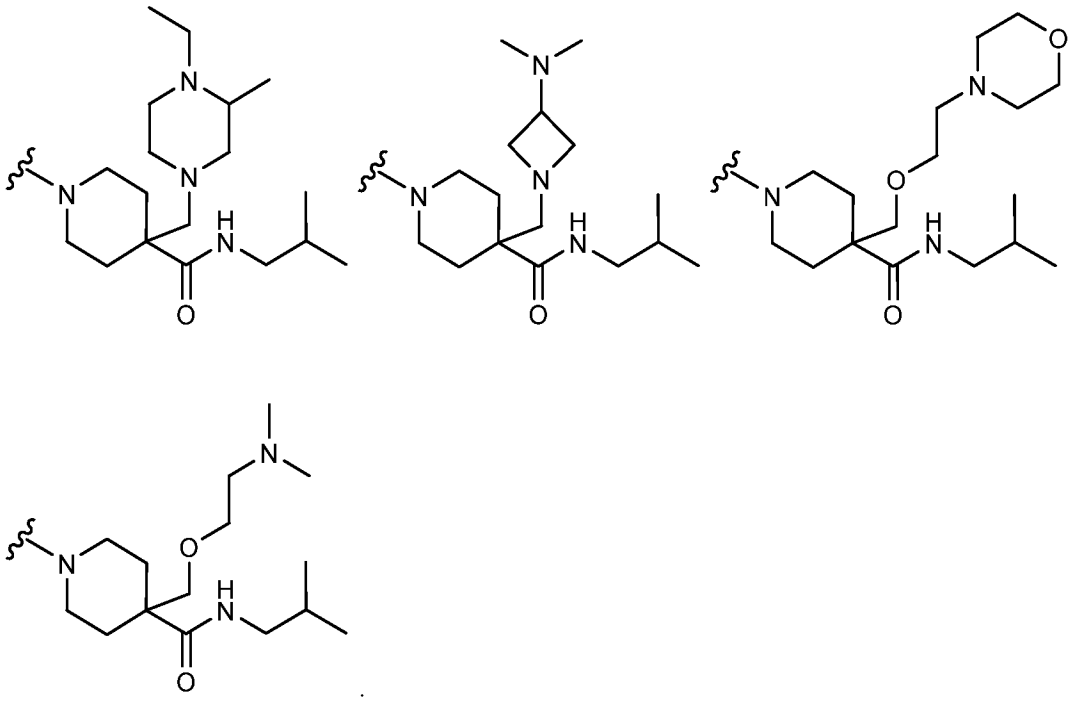
[00205] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦуc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦуc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦуc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетЦуc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^dпредставляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦуc^c, где гетЦуc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой $R^4R^5NC(=O)$-, где R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно

замещенный 1-3 атомами фтора) или гидроксиС1-С6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гетЦик^bCH_2-, $R^cR^dNCH_2$- или гетЦик^b(С1-С3 алкил)OCH_2-, где гетЦик^b, R^c и R^d являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гетЦик^bCH_2-,гдегетЦик^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо или 7-10-членное гетероспироциклическое кольцо, причем каждое кольцо имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетЦик^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из атома фтора, С1-С6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), С1-С6 алкокси, (С1-С6 алкокси)С(=O)-, и R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой водород или С1-С6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой $R^cR^dNCH_2$-, где R^c представляет собой H или С1-С6 алкил и R^d представляет собой С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают в себя структуры:



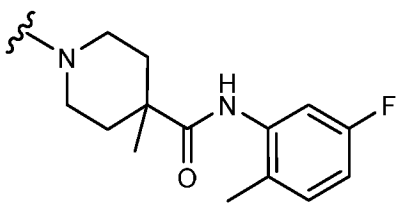
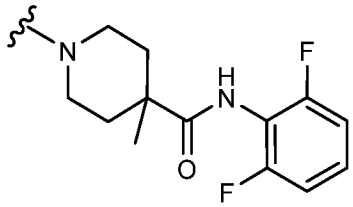
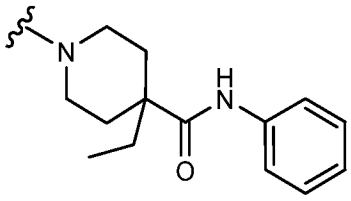
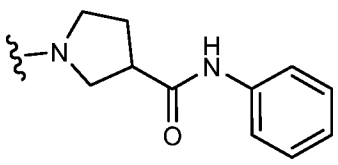
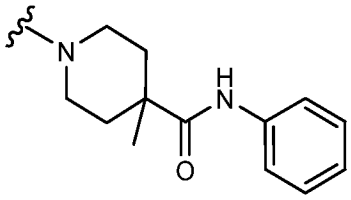
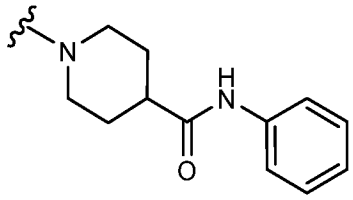






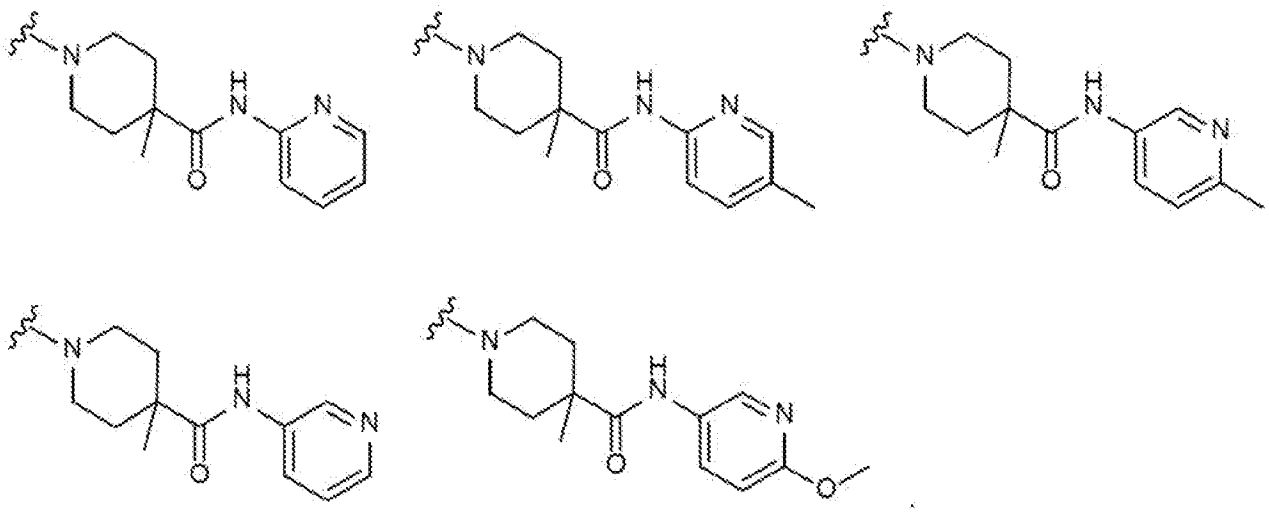
[00206] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N- или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n

независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой $Ar^1NR^gC(=O)$-, где Ar^1 и R^g являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, Ar^1 является незамещенным или замещенным одним или более атомами галогена. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

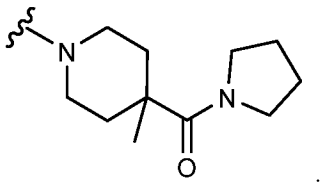
[00207] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где

указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^{b}, гетAr^{a}, C1-C6 алкокси- или R'R''N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_{n-}$ -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^{b}(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^{b} является таким, как определено для формулы I; R^{c} представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^{d} представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкил-, где R^{k} и R^{l} независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкил-, где R^{m} и R^{n} независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^{c}, где гетCyc^{c} представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^{2}NR^{g}C(=O)-, где гетAr^{2} и R^{g} являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, гетAr^{1} представляет собой 5-6-членной гетероарил, содержащий 1-2 кольцевых атома азота и необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^{a} представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:



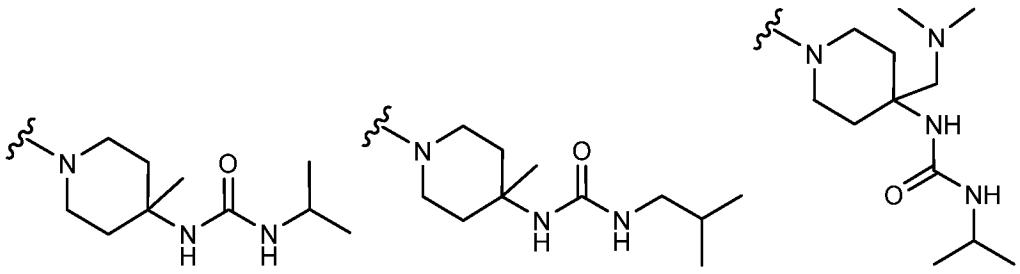
[00208] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-

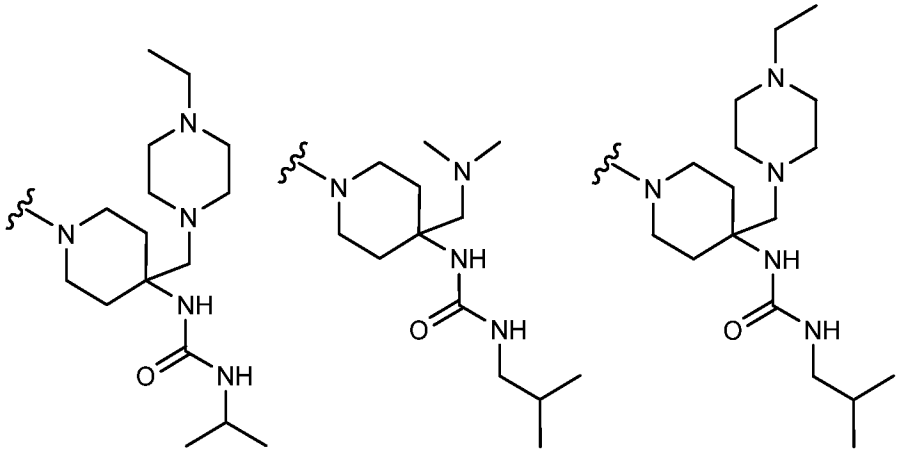
или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетCyc^{5}C(=O)-, где гетCyc^5 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающим примером является структура:

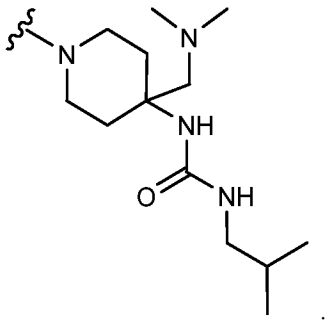


[00209] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо,

содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, где R^4, R^5 и R^g являются такими, как определено для формулы I. В одном из вариантов осуществления, R^4 и R^5 независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гетСус^bCH_2-, где гетСус^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетСус^b необязательно замещен C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, R^b представляет собой $R^cR^dNCH_2$-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

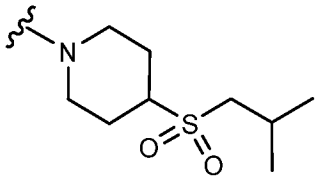


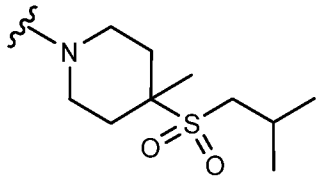




[00210] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетЦик^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦик^c, где гетЦик^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (C1-C6

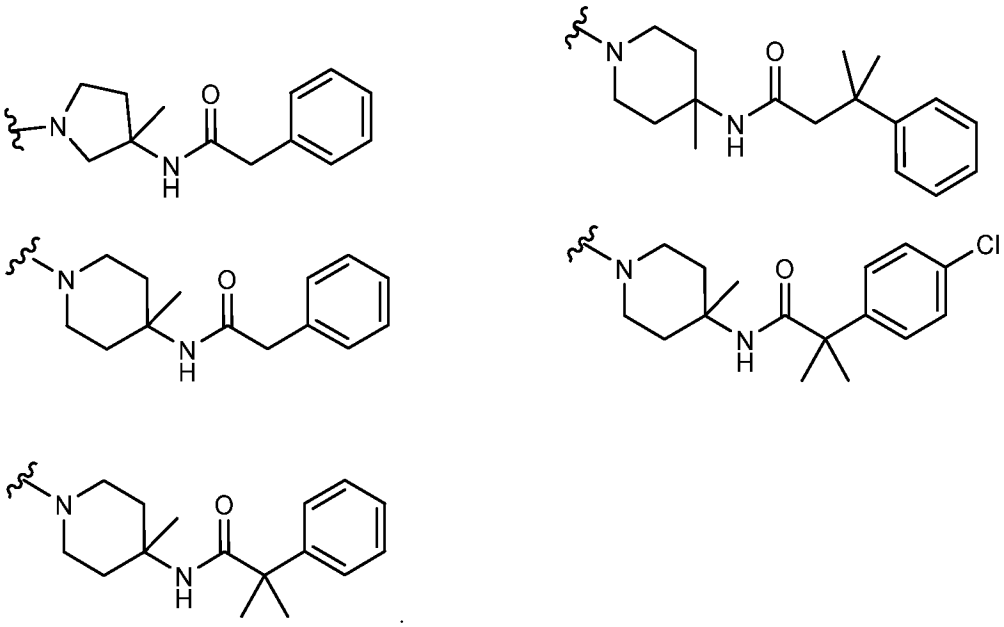
алкил)SO_2-. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:





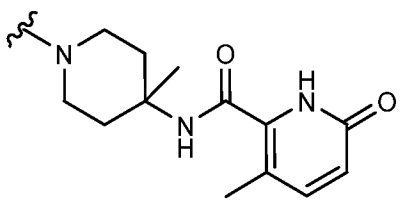
[00211] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой Ar^1(C1-

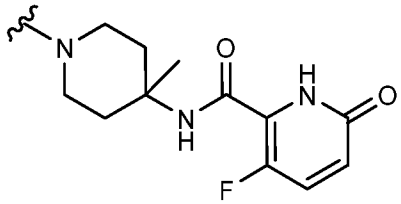
С6алкил)C(=O)NR^{g}-, где Ar^{1} и R^{g} являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, Ar^{1} является незамещенным или замещенным одним или более атомами галогена. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, R^{a} представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

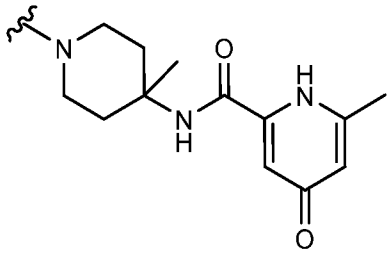


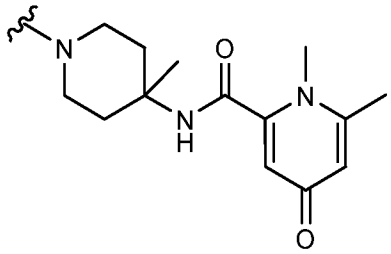
[00212] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^{a} каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^{b} представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_{2}$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_{2}$OCH$_{2}$-, где R^{i} и R^{j} независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_{2}$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^{b}, гетAr^{a}, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_{2}$)$_{n}$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^{b}(C1-C3 алкил)OCH$_{2}$-; гетCyc^{b} является таким, как определено для формулы I; R^{c}

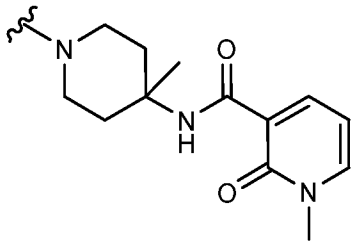
представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гет$Ar^4C(=O)NR^g$-, где гетAr^4 и R^g являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил. Неограничивающие примеры включают структуры:

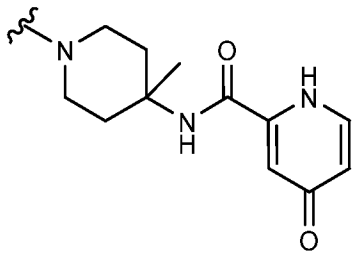


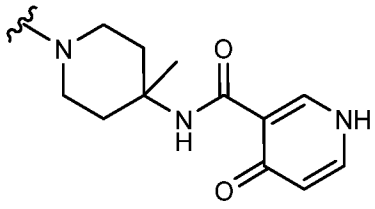




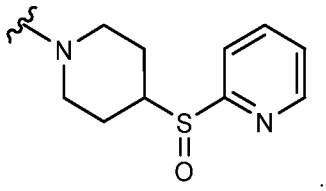




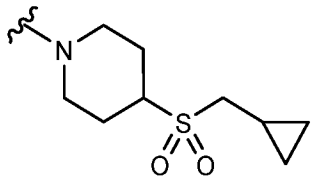




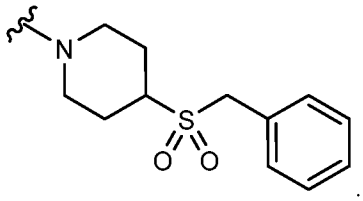
[00213] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦик^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетЦик^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦик^c, где гетЦик^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^2-S(=O)-, где гетAr^2 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо. В одном варианте реализации, гетAr^2 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



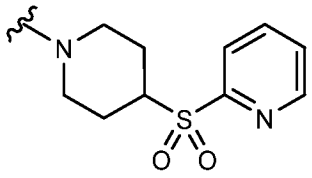
[00214] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦуc^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦуc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N- или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦуc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетЦуc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦуc^c, где гетЦуc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (C3-C6 циклоалкил)CH_2SO_2-. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



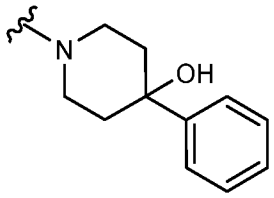
[00215] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$ -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой Ar^1(C1-C6 алкил)SO$_2$-, где Ar^1 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, Ar^1 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



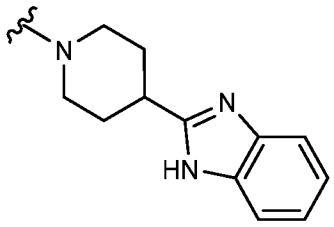
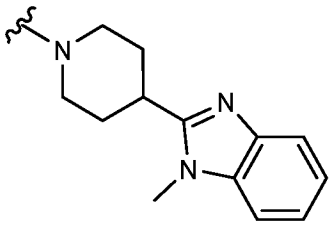
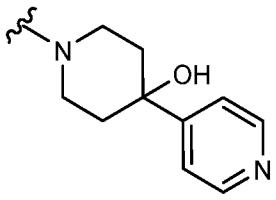
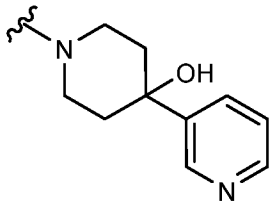
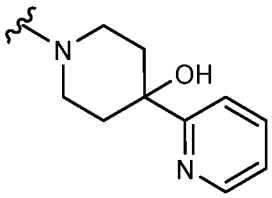
[00216] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$ -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^{2}SO$_2$-, где гетAr^2 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо. В одном варианте реализации, гетAr^2 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



[00217] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой Ar^1, где Ar^1 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, Ar^1 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой OH. Неограничивающий пример включает структуру:

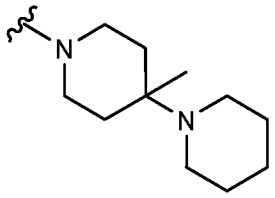
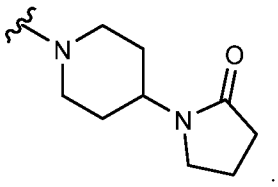


[00218] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетЦик^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦик^c, где гетЦик^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^2, где гетAr^2 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, гетAr^2 является незамещенным или замещенным C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой OH. Неограничивающие примеры включают структуры:

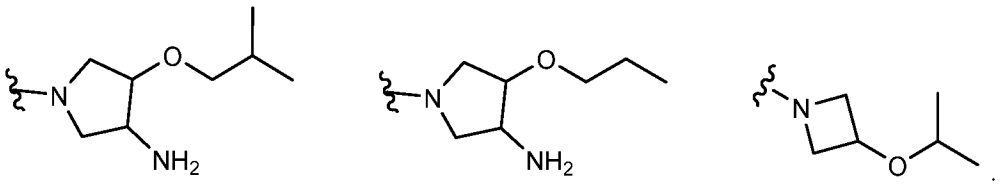
[00219] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетСус^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетСус^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетСус^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетСус^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-

C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетCyc^5-, где гетCyc^5 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

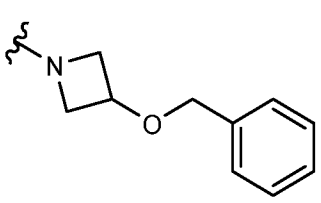
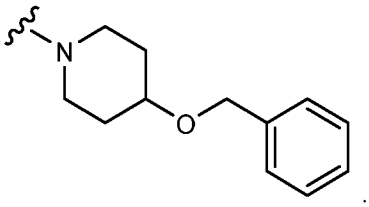
[00220] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(= O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой C1-C6

алкокси. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой H и R^d представляет собой H. Неограничивающие примеры включают структуры:



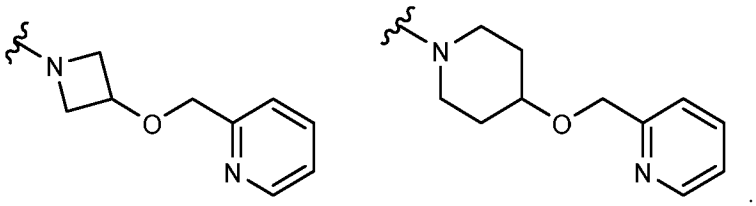
[00221] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой Ar^1(C1-C6 алкил)-O-, где Ar^1 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте

реализации, Ar^1 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0. Неограничивающие примеры включают структуры:

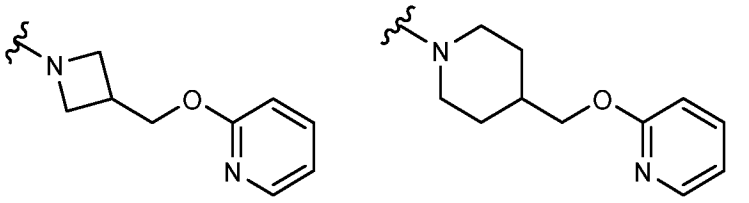
[00222] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетСус^bCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетСус^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетСус^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетСус^b является таким, как определено для формулы I; (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j представляют собой независимо H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN- или (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^2(C1-C6 алкил)-O-, где гетAr^2 является таким, как определено

для формулы I. В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо. В одном варианте реализации, гетAr^2 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0. Неограничивающие примеры включают структуры:



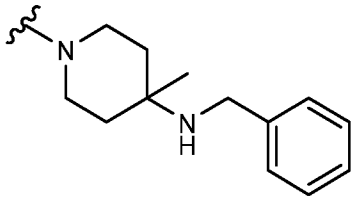
[00223] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^2-

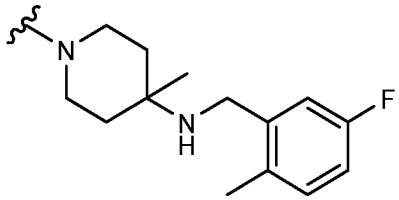
O-C1-C6 алкил-, где гетAr^2 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо. В одном варианте реализации, гетAr^2 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00224] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$ -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -

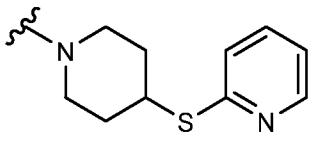
С6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой Ar^1(C1-Сбалкил)NR^g-, где Ar^1 и R^g являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, Ar^1 является незамещенным или замещенным одним или более атомами галогена. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^1 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:





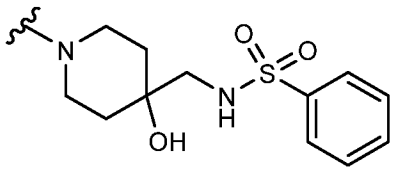
[00225] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетСус^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетСус^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-Сбалкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетСус^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетСус^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-

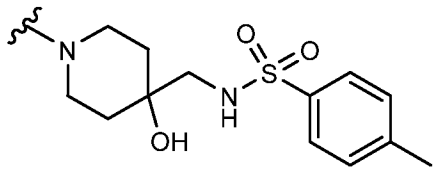
или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^2-S- , где гетAr^2 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо. В одном варианте реализации, гетAr^2 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, m равно 0. Неограничивающим примером является структура:

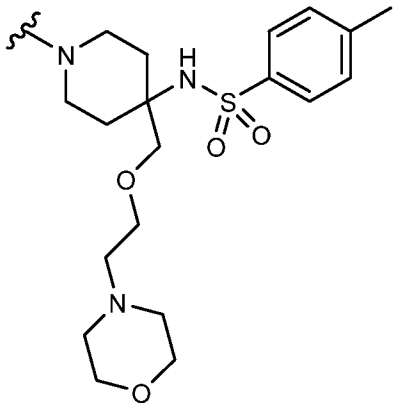


[00226] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH $_2$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$ -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -

C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, R^g представляет собой H или C1-C6 алкил и Ar^2 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, p равно 0. В одном варианте реализации, p равно 1. В одном варианте реализации, Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила и R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными (необязательно замещенными 1-3 атомами фтора) заместителями. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0. Неограничивающие примеры включают структуры:

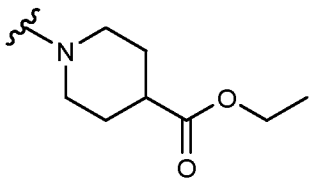


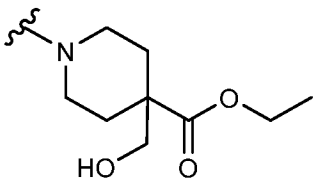




[00227] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который

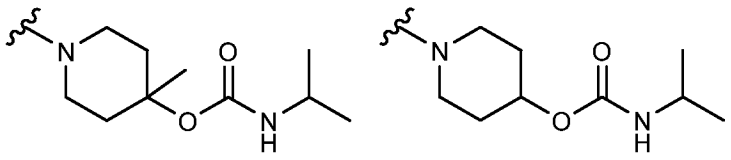
представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (C1-C6 алкокси)C(=O)-. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой гидроксиC1-C6 алкил. Неограничивающие примеры включают структуры:





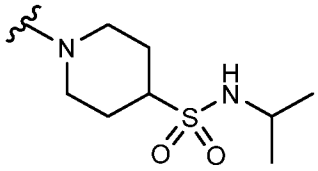
[00228] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6

алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (C1-C6 алкил)$NR^gC(=O)O$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:



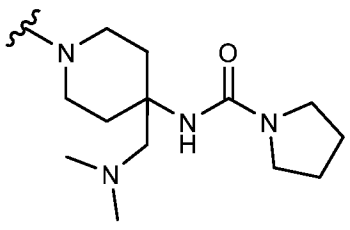
[00229] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c)

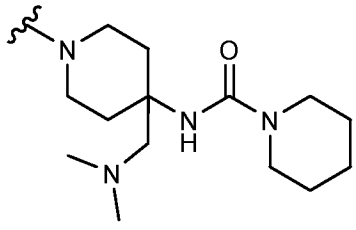
гетЦикл^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦикл^b, гетАр^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦикл^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетЦикл^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦикл^c, где гетЦикл^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (C1-C6 алкил)NR^gSO_2-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0. Неограничивающим примером является структура:



[00230] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦикл^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где

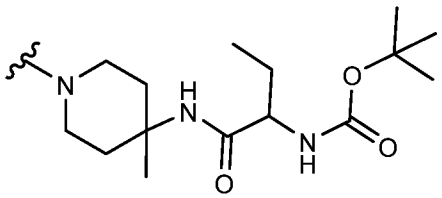
указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_{n-}$ -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетCyc^{5}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил и гетCyc^5 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, гетCyc^5 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^{c}R^{d}NCH_2-, где R^c и R^d представляю собой, как определенно для формулы I. В одном варианте реализации, R^c и R^d представляют собой водород или C1-C6 алкил. Неограничивающие примеры включают структуры:

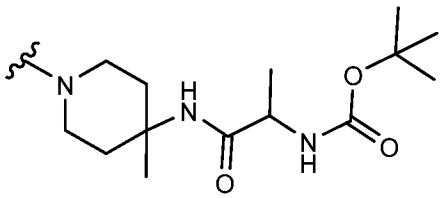


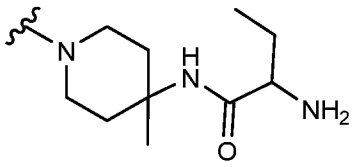


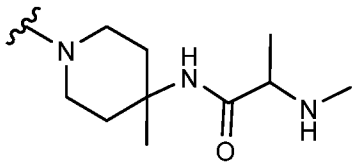
[00231] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил

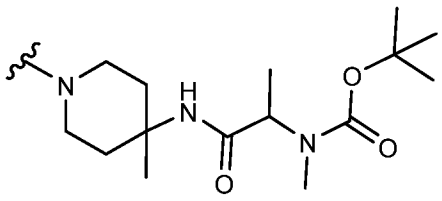
(необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиС1-С6 алкил или (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-; R^b представляет собой (а) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦис^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкил)-С (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦис^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и ОН, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или С1-С6 алкил, (i) (R'R"N)С1-С6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или С1-С6 алкил, или (j) гетЦис^b(С1-С3 алкил)OCH_2-; гетЦис^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или С1-С6 алкил; R^d представляет собой водород, С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (С1-С6 алкокси)С(=O)-, гидрокси С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиС1-С6 алкил)С(=O)-, (С1-С6 алкил)С(=O)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил- или гетЦис^c, где гетЦис^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и О и необязательно замещенный С1 - С6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой Q-NR^h(С1-С3 алкил)С(=O)NR^g-, где R^g и R^h независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил и Q представляет собой Н, С1-С6 алкил или (С1-С6 алкил)ОС(=O)-. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:



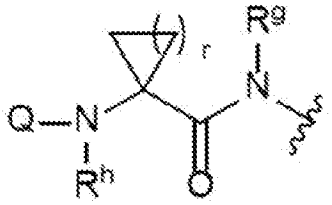




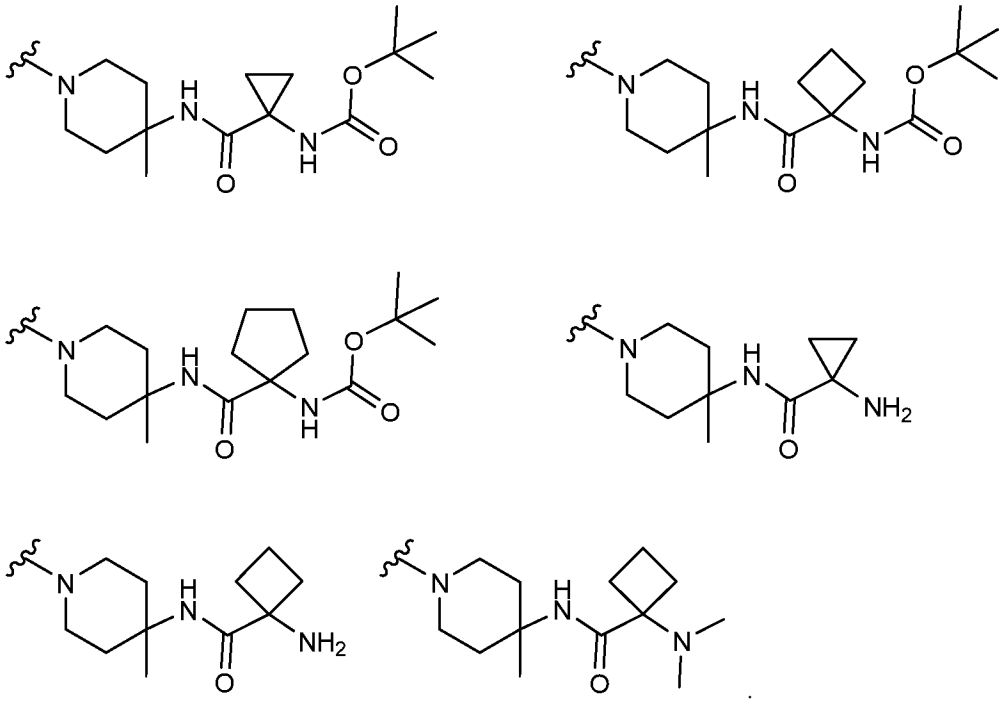




[00232] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетЦик^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦик^c, где гетЦик^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (pp)

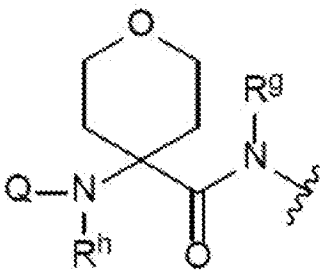


, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)- и r равно 1, 2, 3 или 4. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

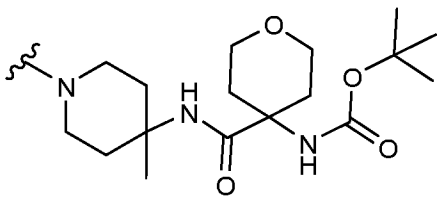


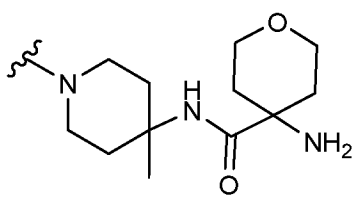
[00233] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6

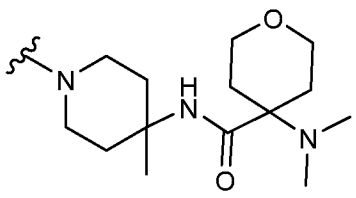
алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦис^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетЦис^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦис^c, где гетЦис^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой



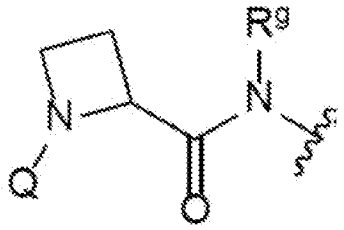
, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:





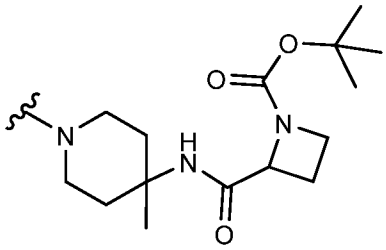


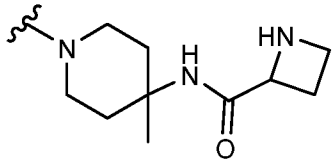
[00234] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N- или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой

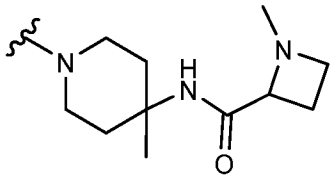


, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил и Q представляет

собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^a представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

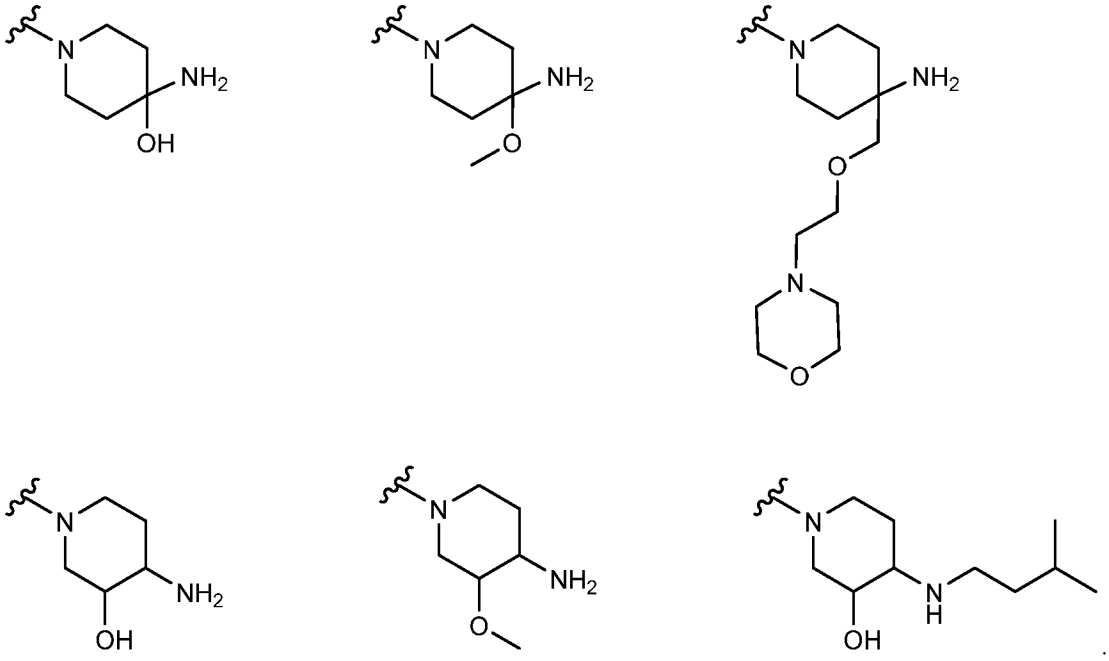






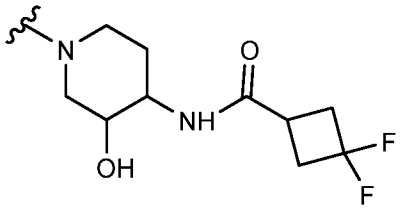
[00235] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(= O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n

независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦус^c, где гетЦус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гидрокси, C1-C6 алкокси или гетЦус^b(C1-C3 алкил)OCH_2-, где гетЦус^b, является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, гетЦус^b представляет собой 5-6 - членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O. Неограничивающие примеры включают структуры:



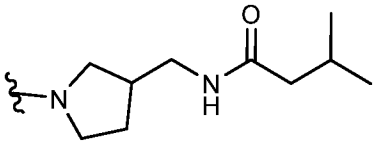
[00236] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦус$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦус^b, гетAr^a, C1-C6

алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (C3-C6 циклоалкил)C(=O)NR^g-, где циклоалкил является необязательно и независимо замещенным одним или более атомами галогена. Неограничивающий пример включает структуру:



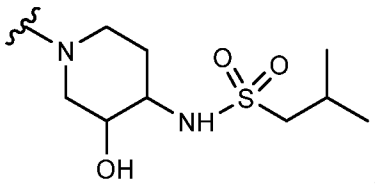
[00237] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя

заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (C1-C6 алкил)C(=O)NR^gCH_2-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил. Неограничивающий пример включает структуру:

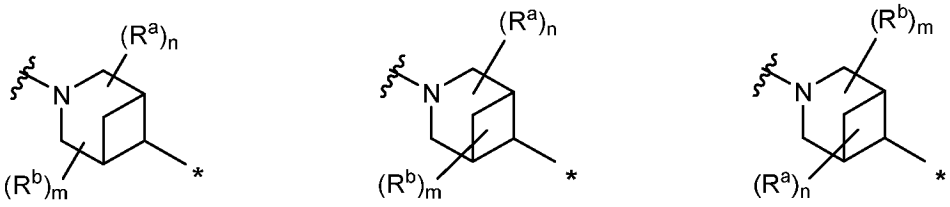


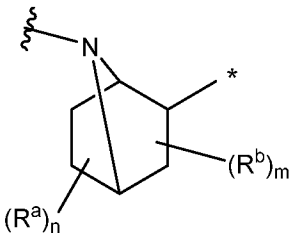
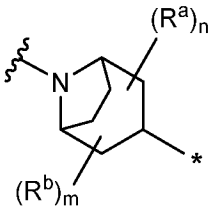
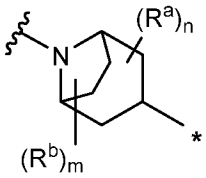
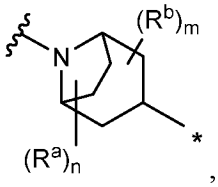
[00238] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j)

гетСус^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетСус^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой (C1-C6 алкил)SO_2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил. Неограничивающий пример включает структуру:



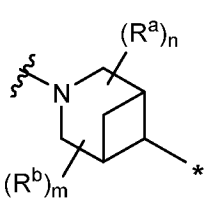
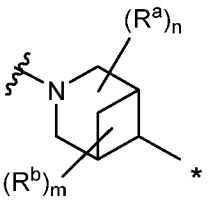
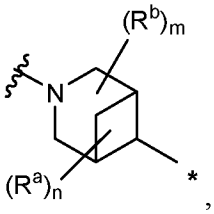
[00239] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. Фраза «содержащий один кольцевой гетероатом, который является азотом», в контексте данного документа, когда кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, означает, что указанный один кольцевой атом азота представляет собой атом азота, изображенный в кольце D формулы **I.** Неограничивающие примеры включают следующие кольца



[00240] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, n равно 1. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0 или 1.

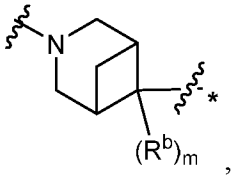
[00241] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. Неограничивающие примеры включают структуры:

[00242] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой H или C1-C6 алкил.

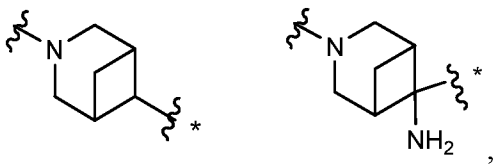
В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой H.

[00243] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота имеющее структуру



,

[00244] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^b и m являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой H. Неограничивающие примеры включают структуры:



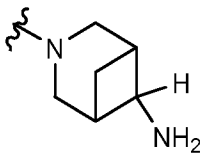
,

[00245] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения к группе E.

[00246] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота, и E выбран из (a) водорода, (b) гидрокси, (f) (C1-C6 алкокси)C1- C6 алкокси, (h) гетAr^2O-, (j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (n) R^4R^5NC(= O)-, (o) Ar^1NR^gC(=O)-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, и (p) гетAr^2NR^gC(=O)-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, где Ar^1, гетAr^2, R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы **I.**

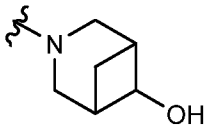
[00247] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом,

который представляет собой атом азота, R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой водород. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C(= O)-. Неограничивающий пример включает структуру:



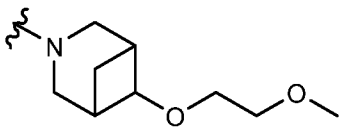
[00248] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-

членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота, R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$ -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гидрокси. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



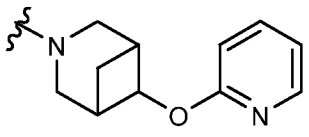
[00249] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6

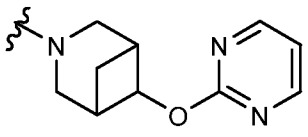
алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиС1-С6 алкил или (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-; R^b представляет собой (а) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетСус^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) С1-С6 алкокси-, (h) (С1-С4 алкил)-С (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетСус^b, гетАр^a, С1-С6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и ОН, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или С1-С6 алкил, (i) (R'R"N)С1-С6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или С1-С6 алкил, или (j) гетСус^b(С1-С3 алкил)OCH_2-; гетСус^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или С1-С6 алкил; R^d представляет собой водород, С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (С1-С6 алкокси)С(=O)-, гидрокси С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиС1-С6 алкил)С(=O)-, (С1-С6 алкил)С(=O)-, (R^kR^lN)С1-С6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$С1-С6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, $PhCH_2$-, (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил- или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и О и необязательно замещенный С1 - С6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и Е представляет собой (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкокси. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



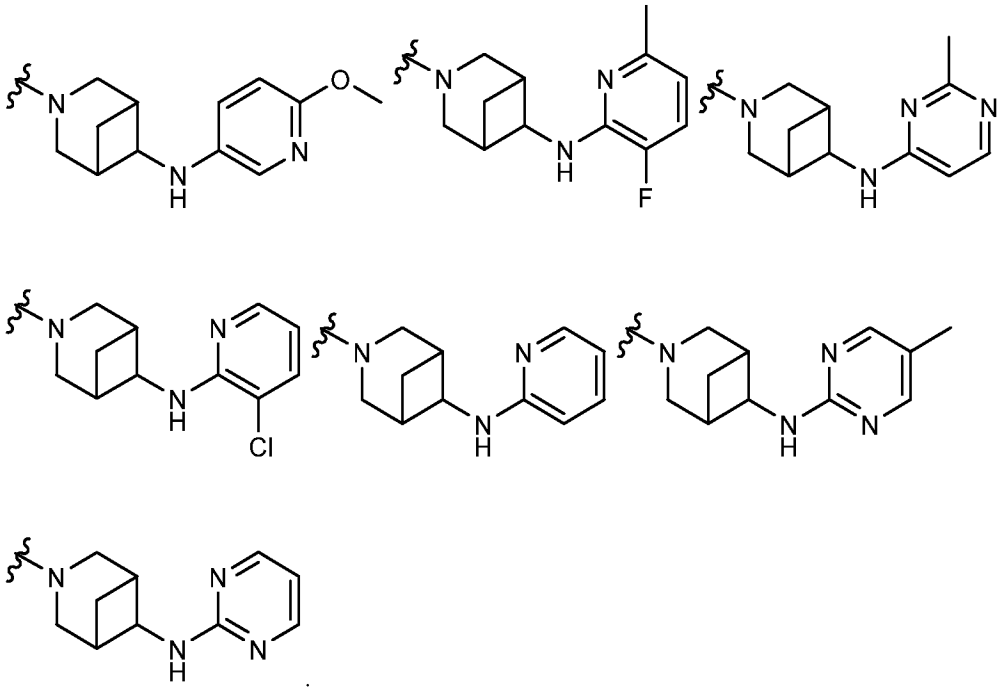
[00250] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиС1-С6 алкил или (С1-С6

алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^{2}O-, где гетAr^1 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или более заместителями независимо выбранными из C1-C6 алкокси и галогена. В одном варианте реализации, гетAr^2 является незамещенным. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1 и m равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающие примеры включают структуры:



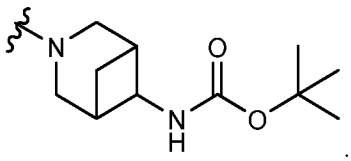


[00251] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$ -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr^{2}NH-, где гетAr^2 является таким, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, гетAr^2 представляет собой 5-6-членной гетероарил, содержащий 1-2 кольцевых атома азота и является необязательно замещенеым одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкокси, галогена и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающие примеры включают структуры:



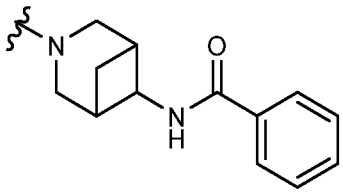
[00252] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси(CH$_2$)$_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$ -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n

независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой $R^3C(=O)NR^g$-, где R^3 и R^g являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



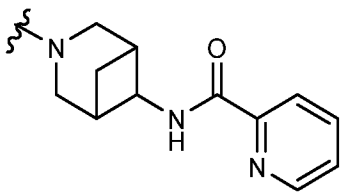
[00253] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо,

содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой $Ar^1C(=O)NH$-, где Ar^1 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, Ar^1 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



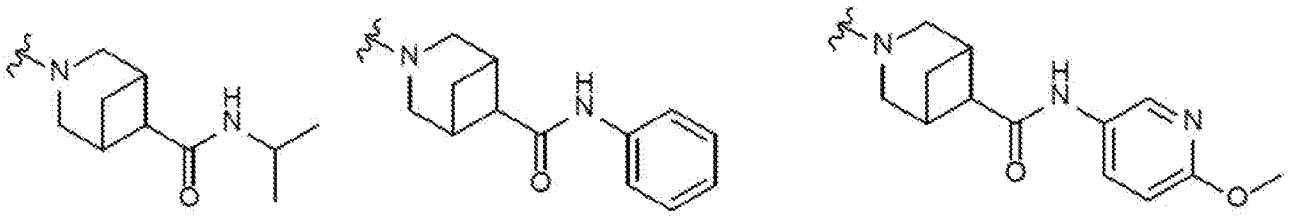
[00254] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетAr$^2C(=O)NR'$-, где гетAr^2 и R' являются такими, как определено для формулы I. В одном

варианте реализации, гетAr^2 является незамещенным. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



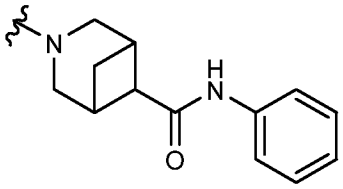
[00255] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где R' и R'' каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH$_2$ -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой $R^4R^5NC(=O)$-, где R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое

гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающие примеры включают в себя структуры:



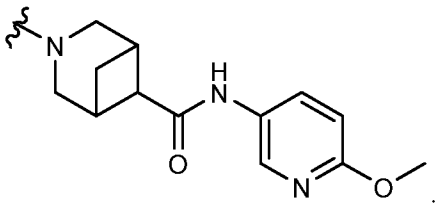
[00256] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦик^bCH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетЦик^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦик^c, где гетЦик^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -

C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой $Ar^1NR^gC(=O)$-, где Ar^1 и R^g являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, Ar^1 является замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN и C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации, Ar^1 является незамещенным. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



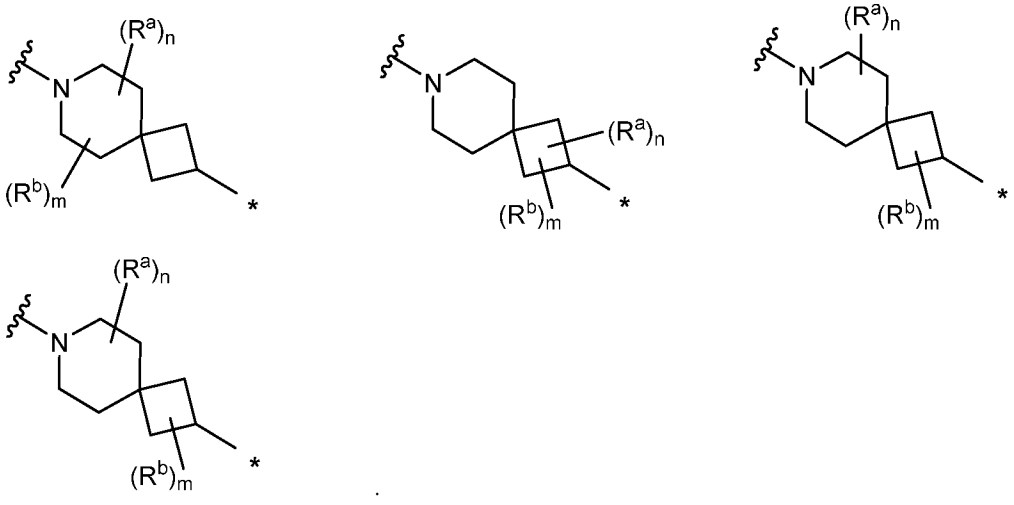
[00257] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо

представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой гетАр^{2}NR^{g}C(=O)-, где гетАр^2 и R^g являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации, гетАр^2 представляет собой 5-6-членной гетероарил, содержащий 1-2 кольцевых атома азота и является необязательно замещенеым одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C6 алкокси. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0. Неограничивающий пример включает структуру:



[00258] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенную 7-11-членную гетероспироциклическую систему, содержащую один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетСус^{b}CH $_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетСус^b, гетАр^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j)

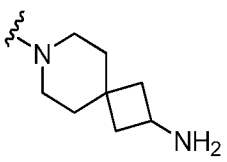
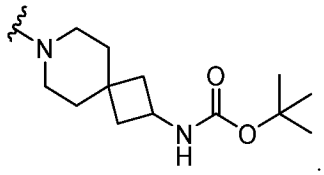
гетЦуc^{b}(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетЦуc^{b} является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетЦуc^{c}, где гетЦуc^{c} представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1. Фраза «содержащий один кольцевой гетероатом, который является азотом», в контексте данного документа, когда кольцо D представляет собой насыщенную 7-11-членную гетероспироциклическую систему, означает, что указанный один кольцевой атом азота представляет собой атом азота, изображенный в кольце D формулы **I.** В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенную 9-членную гетероспироциклическую систему, содержащую один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой 7-азаспиро[3,5]нонанильное кольцо, например, 7-азаспиро[3,5]нонан-2-ильное кольцо. Неограничивающие примеры включают структуры:



[00259] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к

группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I.** В одном варианте реализации, n равно 0, 1 или 2 и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, n равно 1. В одном варианте реализации, m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0.

[00260] В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой насыщенную 7-11-членную гетероспироциклическую систему, содержащую один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота; R^a каждый независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C (= O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N - или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где R' и R" каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6алкокси$(CH_2)_n$- -, где n равно 0 или 1, и R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; гетCyc^b является таким, как определено для формулы I; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; m равно 0 или 1; и E представляет собой водород. В одном варианте реализации, кольцо D представляет собой 7-азаспиро[3,5]нонанильное кольцо, например, 7-азаспиро[3,5]нонан-2-ильное кольцо. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C(= O)-. Неограничивающие примеры включают структуры:

[00261] В одном варианте реализации, формула **I** включает соединения формулы **I-A**, где:

[00262] X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF или N, где ноль, один или два из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N;

[00263] A представляет собой H, CN, Cl, метил, этил или циклопропил;

[00264] B представляет собой

[00265] (a) водород,

[00266] (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[00267] (c) гидрокси-C2-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

[00268] (d) дигидрокси-C3-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

[00269] (e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[00270] (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00271] (g) гетAr^1C1-C3 алкил, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещено одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными группами;

[00272] (h) (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил-,

[00273] (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкил-,

[00274] (j) гетCyc^a;

[00275] (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила,

[00276] (l) (R^1R^2N)C(=O)-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила, или

[00277] (m) гетCyc^aC(=O)C1-C6 алкил-;

[00278] гетЦик^a представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6-алкила-, галогена, (C1-C6-алкил)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо или (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00279] Кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота;

[00280] каждый R^a независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фторами), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-;

[00281] R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетЦик$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетЦик^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещена двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где каждый R' и R" независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1, и R', и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2-, (k) гетЦик^{b}C(=O)NH- или (l) гетAr^{a}C(=O)NH-;

[00282] гетЦик^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо или 7-10-членное гетероспироциклическое кольцо, причем каждое кольцо имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетЦик^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, атома фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C (=O)-, C1-C6 алкокси и R'R"N-, где R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил;

[00283] гетAr^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем гетAr^a необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

[00284] R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил;

[00285] R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом;

[00286] n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[00287] m равно 0 или 1;

[00288] E представляет собой

[00289] (a) водород,

[00290] (b) гидрокси,

[00291] (c) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[00292] (d) Ar^1C1-C6 алкил-, причем указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,

[00293] (e) гетAr^2C1-C6 алкил-,

[00294] (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6алкокси-,

[00295] (g) Ar^1O-,

[00296] (h) гетAr^2O-,

[00297] (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00298] (j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00299] (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00300] (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00301] (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00302] (n) $R^4R^5NC(=O)$-,

[00303] (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00304] (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00305] (r) гет$Cyc^5C(=O)$-,

[00306] (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00307] (t) (C1-C6 алкил)SO_2-;

[00308] (u) Ar^1(C1-C6 алкил)$C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00309] (v) гетAr^{4}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00310] (w) гетAr^2-S(=O)-,

[00311] (x) (C3-C6 циклоалкил)CH$_2$SO$_2$-,

[00312] (y) Ar^1(C1-C6 алкил)SO$_2$-,

[00313] (z) гетAr^{2}SO$_2$-,

[00314] (aa) Ar^1,

[00315] (bb) гетAr^2,

[00316] (cc) гетCyc^5,

[00317] (dd) C1-C6 алкокси,

[00318] (ee) Ar^1(C1-C6 алкил)-O-,

[00319] (ff) гетAr^2(C1-C6 алкил)-O-,

[00320] (gg) гетAr^2-O-C1-C6 алкил-,

[00321] (hh) Ar^1(C1-C6 алкил)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

[00322] (ii) гетAr^2-S-,

[00323] (jj) Ar^{2}SO$_2$NR^g(CH$_2$)$_p$-, где p равно 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

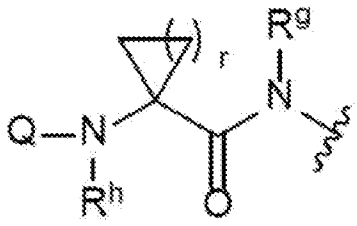
[00324] (kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

[00325] (ll) (C1-C6 алкил)NR^{g}C(=O)O-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

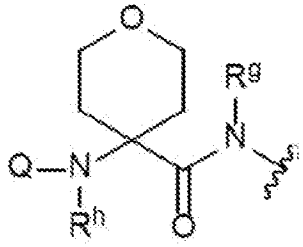
[00326] (mm) (C1-C6 алкил)NR^{g}SO$_2$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

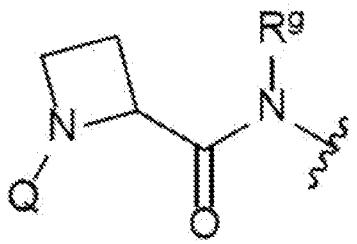
[00327] (nn) гетCyc^{5}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00328] (oo) Q-NR^h(C1-C3 алкил)C(=O)NR^g-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,

[00329] (pp) 

, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, и r равно 1, 2, 3 или 4,

[00330] (qq)  , где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,

[00331] (rr)  ,где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, или

[00332] (ss) R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил,

[00333] (tt) (C3-C6 циклоалкил)C(=O)NR^g-, где циклоалкил необязательно и независимо замещен одним или более атомами галогена,

[00334] (uu) (C1-C6 алкил)C(=O)NR^gCH_2-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

[00335] (vv) C1-C6 алкил)SO_2NR^g -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00336] Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO_2-, R^eR^fN- и (R^eR^fN)C1-C6 алкила, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00337] гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, где гетAr^2 необязательно замещен одним или больше заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6

алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гидроксиC1-C6 алкокси-;

[00338] гетЦис^5 представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкокси и оксо;

[00339] R^3 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6алкил-, C1-C6 алкокси, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)CH_2-, (C3-C6 циклоалкил)O-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2O-, гетЦис^{7}O-, Ph-O-, или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил; где каждая из указанных C3-C6 циклоалкильных групп необязательно замещена C1-C6 алкилом (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси, OH или R'R"N-, где R' и R" представляют собой независимо водород или C1-C6 алкил;

[00340] R^4 представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00341] R^5 представляет собой Ar^2, гетAr^3, Ar^2CH_2-, гетЦис^6-CH_2-, гидроксиC1-C6 алкил-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2- или C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора;

[00342] Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила и R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, или Ar^2 представляет собой фенил, конденсированный с 6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим кольцевой атом азота, и необязательно замещенный C1-C6 алкилом;

[00343] гетAr^3 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси) C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

[00344] гетAr^4 представляет собой пиридин-4(1H)-онил или пиридин-2 (1H)-онил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из

C1-C6 алкила и галогена;

[00345] гетСус^6 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

[00346] гетСус^7 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[00347] В одном варианте реализации формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляет собой CH.

[00348] В одном варианте реализации формулы **I-A,** A представляет собой CN.

[00349] В одном варианте реализации формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и A представляет собой CN.

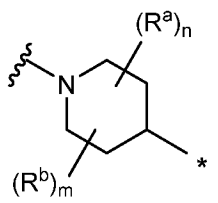
[00350] В одном варианте реализации, формулы **I-A** B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиС2-С6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен С3-С6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации формулы **I-A,** B представляет собой C1-C6-алкил или гидроксиС2-С6 алкил-.

[00351] В одном варианте реализации, формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиС2-С6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен С3-С6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил или гидроксиС2-С6 алкил-.

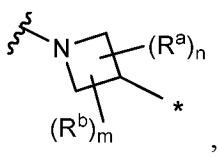
[00352] В одном варианте реализации формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил.

[00353] В одном варианте реализации формулы **I-A**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой гидроксиС2-С6 алкил- необязательно замещенный С3-С6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации, B представляет собой гидроксиС2-С6 алкил-.

[00354] В одном варианте реализации формулы **I-A,** кольцо D представляет собой:



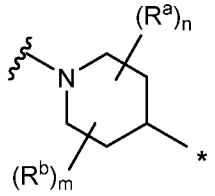
или



,

[00355] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.** В одном варианте реализации, n равно 0, 1, 2, 3 или 4. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гидрокси или R^cR^dN-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и R^d представляет собой водород или C1-C6 алкил.

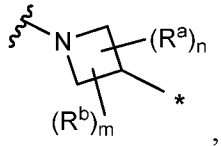
[00356] В одном варианте реализации формулы **I-A,** кольцо D представляет собой:



,

[00357] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.** В одном варианте реализации, n равно 0, 1, 2, 3 или 4. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой гидрокси или R^cR^dN-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и R^d представляет собой водород или C1-C6 алкил.

[00358] В одном варианте реализации формулы **I-A,** кольцо D представляет собой:



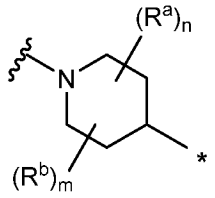
,

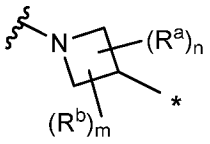
[00359] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.** В одном варианте реализации, n равно 0, 1, 2, 3 или 4. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой

гидрокси или R^cR^dN-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и R^d представляет собой водород или C1-C6 алкил.

[00360] В одном варианте реализации формулы **I-A,** E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы I-A.

[00361] В одном варианте реализации, формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора или гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо D представляет собой:

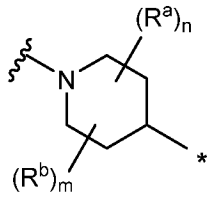


или


,

[00362] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.**

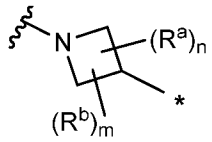
[00363] В одном варианте реализации, формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора или гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо D представляет собой:



,

[00364] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.**

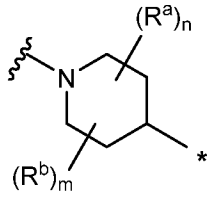
[00365] В одном варианте реализации, формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора или гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо D представляет собой:



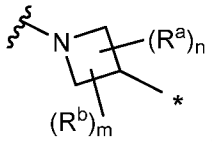
,

[00366] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00367] В одном варианте реализации формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и кольцо D представляет собой



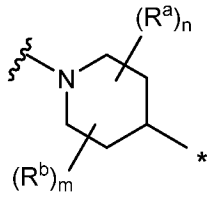
или



,

[00368] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00369] В одном варианте реализации формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и кольцо D представляет собой

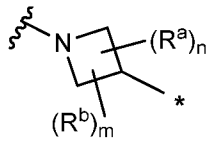


,

[00370] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к

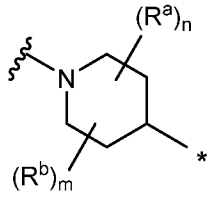
группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00371] В одном варианте реализации формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и кольцо D представляет собой

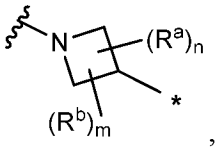


[00372] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00373] В одном варианте реализации формулы **I-A**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо D представляет собой пиперидин-4-ильное кольцо имеющее структуру:



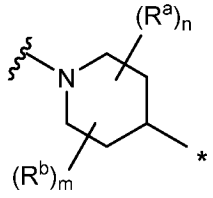
или



,

[00374] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.**

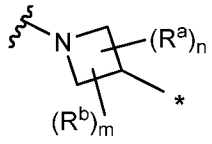
[00375] В одном варианте реализации формулы **I-A**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо D представляет собой пиперидин-4-ильное кольцо имеющее структуру:



,

[00376] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.**

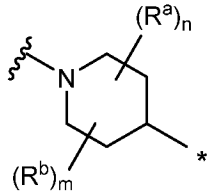
[00377] В одном варианте реализации формулы **I-A**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо D представляет собой пиперидин-4-ильное кольцо имеющее структуру:



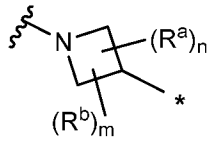
,

[00378] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00379] В одном варианте реализации, формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора или гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D пиперидин-4-ильное кольцо имеющее структуру:



или

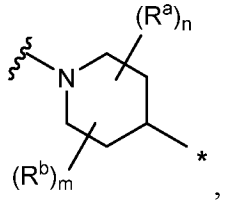


,

[00380] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A**; и E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00381] В одном варианте реализации, формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и

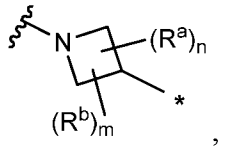
X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора или гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D пиперидин-4-ильное кольцо имеющее структуру:



,

[00382] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A**; и E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) Ar^1C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гетAr^2C(=O)$NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00383] В одном варианте реализации, формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора или гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D пиперидин-4-ильное кольцо имеющее структуру:

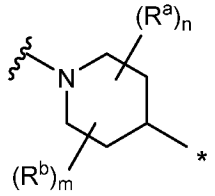


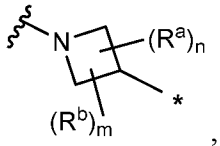
,

[00384] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A**; и E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) Ar^1C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гетAr^2C(=O)$NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00385] В одном варианте реализации формулы **I-A,** E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы I-A.

[00386] В одном варианте реализации формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой

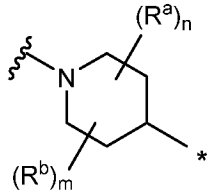


или


,

[00387] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A**; и E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00388] В одном варианте реализации формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой

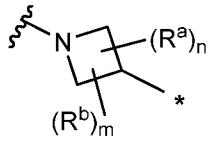


,

[00389] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A**; и E представляет

собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I-A.**

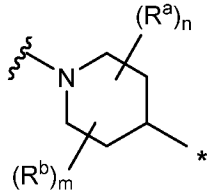
[00390] В одном варианте реализации формулы **I-A,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



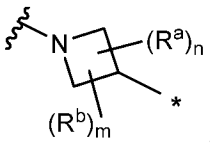
,

[00391] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A**; и E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00392] В одном варианте реализации формулы I-A, X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой



или

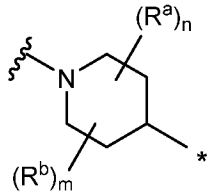


,

[00393] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A**; и E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g

представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, где p равно 0 или 1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I-A.**

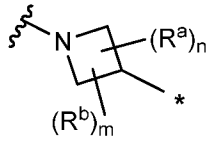
[00394] В одном варианте реализации формулы I-A, X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой



,

[00395] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A**; и E представляет собой (d) Ar^{1}C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкил-, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, где p равно 0 или 1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00396] В одном варианте реализации формулы I-A, X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой



,

[00397] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A**; и E представляет собой (d) Ar^{1}C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкил-, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, где p равно 0 или

1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы **I-A.**

[00398] В одном варианте реализации, формула **I** включает соединения формулы **I-B**, где:

[00399] X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF или N, где ноль, один или два из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N;

[00400] A представляет собой H, CN, Cl, метил, этил или циклопропил;

[00401] B представляет собой

[00402] (a) водород,

[00403] (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[00404] (c) гидрокси-C2-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

[00405] (d) дигидрокси-C3-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

[00406] (e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[00407] (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00408] (g) гетAr^1C1-C3 алкил, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещено одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными группами;

[00409] (h) (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил-,

[00410] (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкил-, или

[00411] (j) гетCyc^a;

[00412] гетCyc^a- представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), и гидроксиC1-C6-алкила-;

[00413] Кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота;

[00414] каждый R^a независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора) или гидрокси C1-C6 алкил;

[00415] R^b представляет собой гидрокси, циклопропил или R^cR^dN-, где R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00416] n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[00417] m равно 0 или 1;

[00418] E представляет собой

[00419] (a) водород,

[00420] (b) гидрокси,

[00421] (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6алкокси-,

[00422] (h) гетAr^2O-,

[00423] (j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00424] (n) R^4R^5NC(=O)-,

[00425] (o) Ar^1NR^gC(=O)-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

[00426] (p) гетAr^2NR^gC(=O)-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00427] Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила и R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил;

[00428] гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, где гетAr^2 необязательно замещен одним или больше заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

[00429] R^4 представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00430] R^5 представляет собой Ar^2, гетAr^3 или C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора;

[00431] Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно

замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила и R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил; и

[00432] гетAr^3 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси) C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора).

[00433] В одном варианте реализации формулы **I-B,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляет собой CH.

[00434] В одном варианте реализации формулы **I-B,** A представляет собой CN.

[00435] В одном варианте реализации формулы **I-B,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и A представляет собой CN.

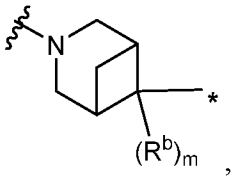
[00436] В одном варианте реализации формулы **I-B**, B представляет собой C1-C6 алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6-алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации формулы **I-B,** B представляет собой C1-C6 алкил или гидроксиC2-C6 алкил-.

[00437] В одном варианте реализации формулы **I-B,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил или гидроксиC2-C6 алкил-.

[00438] В одном варианте реализации формулы **I-B,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил.

[00439] В одном варианте реализации формулы **I-B**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации, B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил-.

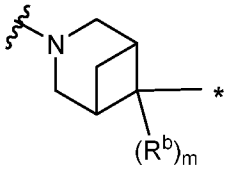
[00440] В одном варианте реализации формулы **I-B,** кольцо D представляет собой



[00441] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-B.** В одном варианте реализации, n равно 0, 1, 2, 3 или 4. В одном варианте реализации, n равно 0. В одном варианте реализации, n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1. В одном варианте реализации, n равно 0 и m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой H.

[00442] В одном варианте реализации формулы I-B, E представляет собой $R^4R^5NC(=O)$-, где R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы **I-B**.

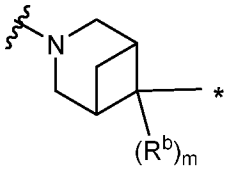
[00443] В одном варианте реализации формулы **I-B,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо D представляет собой



[00444] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-B.** В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой H.

[00445] В одном варианте реализации, формулы **I-B,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и

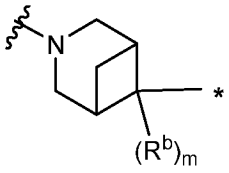
X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора или гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой



,

[00446] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E, и R^a, n, R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-A;** и E представляет собой (n) $R^4R^5NC(=O)$-, где R^4 и R^5 являются такими, как определено формулой I-B.

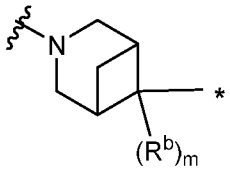
[00447] В одном варианте реализации, формулы **I-B,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора или гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой



,

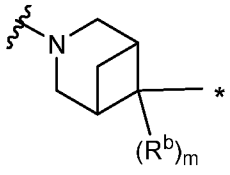
[00448] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E; E представляет собой (h) гетAr^2O-, (j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил или (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил; и R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-B**. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой H.

[00449] В одном варианте реализации формулы **I-B,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



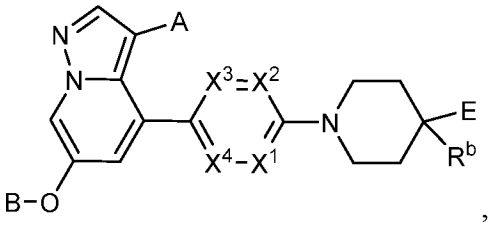
[00450] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E; E представляет собой (h) гетAr^2O-, (j) гетAr^2 NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1 -C6 алкил или (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил; и R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-B**. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой H.

[00451] В одном варианте реализации формулы **I-B,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидроксиC1-C6 -алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо D представляет собой



[00452] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E; E представляет собой (h) гетAr^2O-, (j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1 -C6 алкил или (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил; и R^b и m являются такими, как определено для формулы **I-B**. В одном варианте реализации, m равно 0. В одном варианте реализации, m равно 1. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c представляет собой H или C1-C6 алкил и R^d представляет собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, R^b представляет собой R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой H.

[00453] В одном варианте реализации, формула **I** включает соединения формулы **I-C**,



,

I-C

[00454] где:

[00455] X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF или N, где ноль, один или два из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N;

[00456] A представляет собой H, CN, Cl, метил, этил или циклопропил;

[00457] B представляет собой

[00458] (a) водород,

[00459] (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[00460] (c) гидрокси-C2-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

[00461] (d) дигидрокси-C3-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

[00462] (e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[00463] (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00464] (g) гетАр^{1}C1-C3 алкил, где гетАр^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещено одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными группами;

[00465] (h) (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил-,

[00466] (i) (гетСус^a)C1-C3 алкил-,

[00467] (j) гетСус^a;

[00468] (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила, или

[00469] (l) (R^1R^2N)C(=O)-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила;

[00470] гетCyc^a- представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6-алкила-, галогена, (C1-C6-алкил)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо или (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

[00471] R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетCyc$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетCyc^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R"N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещена двумя заместителями, независимо выбранными из R'R"N- и OH, где каждый R' и R" независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R"N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1, и R', и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-, (k) гетCyc^{b}C(=O)NH- или (l) гетAr^{a}C(=O)NH-;

[00472] гетCyc^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо или 7-10-членное гетероспироциклическое кольцо, причем каждое кольцо имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетCyc^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, атома фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C(=O)-, C1-C6 алкокси и R'R"N-, где R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил;

[00473] гетAr^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем гетAr^a необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

[00474] R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил;

[00475] R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6

алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом;

[00476] E представляет собой

[00477] (a) водород,

[00478] (b) гидрокси,

[00479] (c) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

[00480] (d) Ar^1C1-C6 алкил-, причем указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,

[00481] (e) гетAr^2C1-C6 алкил-,

[00482] (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6алкокси-,

[00483] (g) Ar^1O-,

[00484] (h) гетAr^2O-,

[00485] (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00486] (j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00487] (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00488] (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00489] (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00490] (n) $R^4R^5NC(=O)$-,

[00491] (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00492] (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00493] (r) гет$Cyc^5C(=O)$-,

[00494] (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00495] (t) (C1-C6 алкил)SO_2-;

[00496] (u) Ar^1(C1-C6 алкил)$C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00497] (v) гет$Ar^4C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00498] (w) гетAr^2-S(=O)-,

[00499] (x) (C3-C6 циклоалкил)CH_2SO_2-,

[00500] (y) Ar^1(C1-C6 алкил)SO_2-,

[00501] (z) гетAr^2SO_2-,

[00502] (aa) Ar^1,

[00503] (bb) гетAr^2,

[00504] (cc) гетЦус^5,

[00505] (dd) C1-C6 алкокси,

[00506] (ee) Ar^1(C1-C6 алкил)-O-,

[00507] (ff) гетAr^2(C1-C6 алкил)-O-,

[00508] (gg) гетAr^2-O-C1-C6 алкил-,

[00509] (hh) Ar^1(C1-C6 алкил)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00510] (ii) гетAr^2-S-,

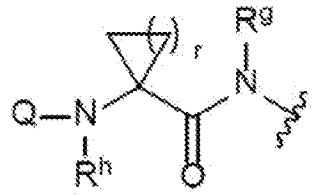
[00511] (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00512] (kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

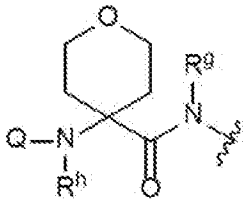
[00513] (ll) (C1-C6 алкил)NR^gC(=O)O-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

[00514] (mm) (C1-C6 алкил)NR^gSO_2-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

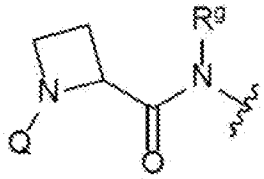
[00515] (oo) Q-NR^h(C1-C3 алкил)C(=O)NR^g-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,



[00516] (pp) , где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, и r равно 1, 2, 3 или 4,



[00517] (qq) , где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,



[00518] (rr) , где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, или

[00519] (ss) R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил;

[00520] Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO_2-, R^eR^fN- и (R^eR^fN)C1-C6 алкила, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00521] гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, где гетAr^2 необязательно замещен одним или больше заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гидроксиC1-C6 алкокси-;

[00522] гетCyc^5 представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкокси и оксо;

[00523] R^3 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6алкил-, C1-C6 алкокси, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)CH_2-, (C3-C6 циклоалкил)O-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2O-, гетCyc^7O-, Ph-O-, или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил; где каждая из указанных C3-C6 циклоалкильных групп необязательно замещена C1-C6 алкилом (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси, OH или R'R"N-, где R' и R" представляют собой независимо водород или C1-C6 алкил;

[00524] R^4 представляет собой H или C1-C6 алкил;

[00525] R^5 представляет собой Ar^2, гетAr^3, Ar^2CH_2-, гетCyc^6-CH_2-, гидроксиC1-C6 алкил-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2- или C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора;

[00526] Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно

замещенный 1-3 атомами фтора), С3-С6 циклоалкила и R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, или Ar^2 представляет собой фенил, конденсированный с 6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим кольцевой атом азота, и необязательно замещенный С1-С6 алкилом;

[00527] гетAr^3 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, С1-С6 алкила (необязательно замещенного с 1-3 атомами фтора), С1-С6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора) и (С1-С6 алкокси) С1-С6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

[00528] гетAr^4 представляет собой пиридин-4(1Н)-онил или пиридин-2 (1Н)-онил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из С1-С6 алкила и галогена;

[00529] гетCyc^6 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

[00530] гетCyc^7 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[00531] В одном варианте реализации формулы **I-C,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00532] В одном из вариантов реализации формулы **I-C**, А представляет собой CN.

[00533] В одном варианте реализации формулы **I-C,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и А представляет собой CN.

[00534] В одном варианте реализации формулы **I-C,** В представляет собой С1-С6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиС2-С6 алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен С3-С6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации формулы **I-C,** В представляет собой С1-С6 алкил или гидроксиС2-С6 алкил-.

[00535] В одном варианте реализации формулы **I-C,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; А является CN; и В представляет собой С1-С6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиС2-С6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен С3-С6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации, В представляет собой С1-С6 алкил или гидроксиС2-С6 алкил-.

[00536] В одном варианте реализации формулы I-C; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и

X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил.

[00537] В одном варианте реализации формулы **I-C**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации, B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил-.

[00538] В одном варианте реализации формулы **I-C,** E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C.

[00539] В одном варианте реализации формулы **I-C,** A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C.

[00540] В одном варианте реализации формулы **I-C,** A представляет собой CN; B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил, необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и Ar^1, гетAr^2 и R^g являются такими, как определено для формулы I-C.

[00541] В одном варианте реализации формулы **I-C,** R^b представляет собой (c) гетCyc^bCH_2-, где гетCyc^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCyc^b

необязательно замещен одним или более заместителей, независимо выбранных из OH, фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-, (e) R^cR^dN- или (f) $R^cR^dNCH_2$ -; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1- C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mR^nNC (= O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом.

[00542] В одном варианте реализации формулы **I-C,** R^b представляет собой гетСус$^bCH_2$-, где гетСус^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетСус^b необязательно замещен одним или более заместителями независимо выбранными из OH, фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-.

[00543] В одном варианте реализации формулы **I-C,** R^b представляет собой R^cR^dN-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом.

[00544] В одном варианте реализации формулы **I-C,** R^b представляет собой $R^cR^dNCH_2$-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо

представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетСус^{c,} где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом.

[00545] В одном варианте реализации формулы **I-C**, A представляет собой CN, B представляет собой гидроксиC2-C6-алкил, необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; и R^b представляет собой (c) гетСус$^bCH_2$-, где гетСус^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетСус^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила-(необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-.

[00546] В одном варианте реализации формулы **I-C**, A представляет собой CN, B представляет собой гидроксиC2-C6-алкил, необязательно замещенный C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; R^b представляет собой (e) R^cR^dN-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1- C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6

алкил-или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -C6 алкилом.

[00547] В одном варианте реализации формулы **I-C**, A представляет собой CN, B представляет собой гидроксиC2-C6-алкил, необязательно замещенный C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом; E представляет собой (d) Ar^{1}C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкил-, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (i) Ar^{1}NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) R^{3}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R ^{g}, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; R^b представляет собой (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1- C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-или гетСус^c, где гетСус^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -C6 алкилом.

[00548] В одном варианте реализации формулы **I-C**, A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; E представляет собой (d) Ar^{1}C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^{2}C1-C6 алкил-, (g) Ar^{1}O-, (h) гетAr^{2}O-, (i) Ar^{1}NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) R^{3}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гетAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R ^{g}, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; и R^b представляет собой (c) гетСус^{b}CH $_2$-, где гетСус^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетСус ^{b} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила-(необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-.

[00549] В одном варианте реализации формулы **I-C**, A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; R^b представляет собой (e) R^cR^dN-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1- C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом.

[00550] В одном варианте реализации формулы **I-C**, A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; R^b представляет собой (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1- C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -

C6 алкилом.

[00551] В одном варианте реализации формулы **I-C**, X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN, B представляет собой гидроксиC2-C6-алкил, необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; и R^b представляет собой (c) гетCyc^bCH_2-, где гетCyc^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCyc^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-.

[00552] В одном варианте реализации формулы **I-C**, X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN, B представляет собой гидроксиC2-C6-алкил, необязательно замещенный C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; R^b представляет собой (e) R^cR^dN-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1- C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом.

[00553] В одном варианте реализации формулы **I-C**, X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN, B представляет собой гидроксиC2-C6-алкил, необязательно замещенный C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; R^b представляет собой (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1- C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 - C6 алкилом.

[00554] В одном варианте реализации формулы **I-C**, X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; и R^b представляет собой (c) гетCyc^bCH_2-, где гетCyc^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCyc^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила-(необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-.

[00555] В одном варианте реализации формулы **I-C**, X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и

X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; R^b представляет собой (e) R^cR^dN-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1- C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1 -C6 алкилом.

[00556] В одном варианте реализации формулы **I-C**, X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил-, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (k) R $^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^3, R^g, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы I-C; R^b представляет собой (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидрокси C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидрокси C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-или гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O и необязательно замещенный C1-C6 алкилом.

[00557] В одном варианте реализации, формула **I** включает соединения формулы **I-D**, где

[00558] X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH или CF; и A, B, E, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено для формулы I.

[00559] В одном варианте формулы **I-D**, A представляет собой CN.

[00560] В одном варианте реализации формулы **I-D,** B представляет собой (c) гидроксиC2 -C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3 -C6 циклоалкилиденовым кольцом, (f) (R^1R^2N)C1-C 6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкила-, (C1-C6-алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^{1}C1-C3 алкил-, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно является замещенным одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями или (i) (гетCyc^a) C1-C3 алкил-; и гетCyc^a представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила, галогена, (C1-C6-алкил)C(= O)-, C1-C6-алкокси, оксо и (C1-C6-алкокси)C(= O)-.

[00561] В одном варианте реализации формулы **I-D,** A представляет собой CN; B представляет собой (c) гидроксиC2 -C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3 -C6 циклоалкилиденовым кольцом, (f) (R^1R^2N)C1-C 6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкила-, (C1-C6-алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)- (g) гетAr^{1}C1-C3 алкил-, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно является замещенным одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями или (i) (гетCyc^a) C1-C3 алкил-; и гетCyc^a представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила, галогена, (C1-C6-алкил)C(= O)-, C1-C6-алкокси, оксо и (C1-C6-алкокси)C(= O)-.

[00562] В одном варианте реализации формулы **I-D,** E представляет собой (l)

$Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - где p равно 0 или 1 и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил.

[00563] В одном варианте реализации формулы **I-D,** A представляет собой CN; B представляет собой (c) гидроксиC2 -C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3 -C6 циклоалкилиденовым кольцом, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкила-, (C1-C6-алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^1C1-C3 алкил-, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно является замещенным одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями или (i) (гетСус^a) C1-C3 алкил-; гетСус^a представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила, галогена, (C1-C6-алкил)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо и (C1-C6-алкокси)C(=O)-; и E представляет собой (1) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил.

[00564] В одном варианте формулы **I-D**, m равно 1; и n равно 0 или 1.

[00565] В одном варианте формулы **I-D**, m равно 1; и n равно 0.

[00566] В одном варианте формулы **I-D**, m равно 1; n равно 0; и R^b представляет собой гидрокси.

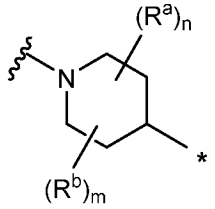
[00567] В одном варианте формулы **I-D**, m равно 0; и n равно 0 или 1.

[00568] В одном варианте формулы **I-D**, m равно 0; n равно 0 или 1; и R^a представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

[00569] В одном варианте реализации формулы **I-D,** A представляет собой CN; B представляет собой (c) гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3 -C6 циклоалкилиденовым кольцом, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкила-, (C1-C6-алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^1C1-C3 алкил-, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно является замещенным одним или более независимо выбранными C1-C6

алкильными заместителями или (i) (гетСус[a])C1-C3 алкил-; гетСус[a] представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила, галогена, (C1-C6-алкил)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо и (C1-C6-алкокси)C(=O)-; E представляет собой (1) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил; m равно 0 или 1; n равно 0 или 1; R^a представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и R^b представляет собой гидрокси. В одном варианте реализации, m равно 1, n равно 0 и R^b представляет собой гидрокси. В одном варианте реализации, m равно 0, n равно 1 и R^b представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

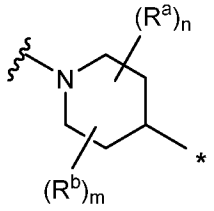
[00570] В одном варианте формулы **ID**, кольцо D представляет собой



[00571] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E.

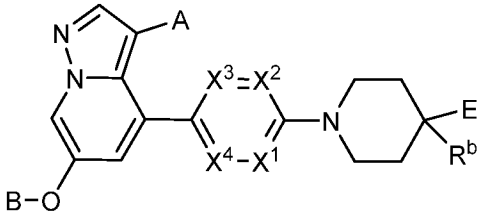
[00572] В одном варианте реализации формулы **I-D,** A представляет собой CN; B представляет собой (c) гидроксиC2 -C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкила-, (C1-C6-алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^1C1-C3 алкил-, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно является замещенным одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями или (i) (гетСус[a]) C1-C3 алкил-; гетСус[a] представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами

фтора), гидроксиС1-С6 алкила, галогена, (С1-С6-алкил)С(=О)-, С1-С6-алкокси, оксо и (С1-С6-алкокси)С(=О)-; Е представляет собой (1) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой Н или С1-С6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где р равно 0 или 1 и R^g представляет собой Н или С1-С6 алкил; m равно 0 или 1; n равно 0 или 1; R^a представляет собой С1-С6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и кольцо D представляет собой

[00573] 

[00574] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе Е. В одном варианте реализации, m равно 1, n равно 0 и R^b представляет собой гидрокси. В одном варианте реализации, m равно 0, n равно 1 и R^b представляет собой С1-С6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

[00575] В одном варианте реализации, соединения формулы I включают соединения формулы **I-E**:



I-E

[00576] где Е представляет собой (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой Н или С1-С6 алкил; R^b представляет собой (c) гетCyc^bCH_2 -; и R^3, А, В, X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы **I.**

[00577] В одном варианте реализации формулы **I-E,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой СН.

[00578] В одном варианте формулы **I-E**, А представляет собой CN.

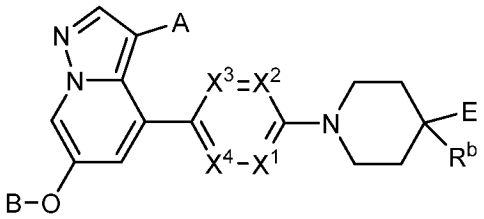
[00579] В одном варианте реализации формулы **I-E,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой СН; и А представляет собой CN.

[00580] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-E,** В представляет собой С1-С6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

[00581] В одном варианте реализации формулы **I-E**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и

X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

[00582] В одном варианте реализации, соединения формулы I включают соединения формулы **I-F**:



I-F

[00583] где E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или (e) гетAr^2C1-C6 алкил-; R^b представляет собой (a) гидрокси, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил или (e)R^cR^dN-; и X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1, гетAr^2, R^c и R^d являются такими, как определено для формулы **I.**

[00584] В одном варианте реализации формулы **I-F,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации, E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, E представляет собой (e) гетAr^2C1-C6алкил-.

[00585] В одном варианте реализации формулы **I-F**, A представляет собой CN. В одном варианте реализации, E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, E представляет собой (e) гетAr^2C1-C6 алкил-.

[00586] В одном варианте реализации формулы **I-F,** B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6 алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации формулы **I-F,** B представляет собой C1-C6 алкил или гидроксиC2-C6 алкил-. В одном варианте реализации, E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, E представляет собой (e) гетAr^2C1-C6алкил-.

[00587] В одном варианте реализации формулы **I-F,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный

фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил или гидроксиC2-C6 алкил-. В одном варианте реализации, E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, E представляет собой (e) гетAr^2C1-C6алкил-.

[00588] В одном варианте реализации формулы **I-F,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и R^b представляет собой (a) гидрокси. В одном варианте реализации, E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, E представляет собой (e) гетAr^2C1-C6алкил-.

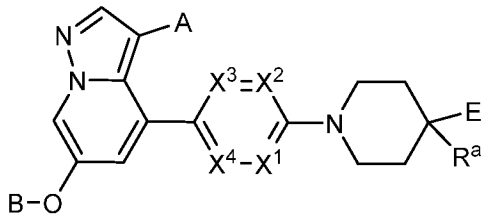
[00589] В одном варианте реализации формулы **I-F,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и R^b представляет собой (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил. В одном варианте реализации, E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, E представляет собой (e) гетAr^2C1-C6алкил-.

[00590] В одном варианте реализации формулы **I-F,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и R^b представляет собой (e) R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой, как опередедено для формулы **I.** В одном варианте реализации, E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, E представляет собой (e) гетAr^2C1-C6алкил-.

[00591] В одном варианте реализации формулы **I-F,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом; и R^b представляет собой (e) R^cR^dN-, где R^c и R^d представляют собой, как опередедено для формулы **I.** В

одном варианте реализации, E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, E представляет собой (e) гетAr^2C1-C6 алкил-.

[00592] В одном варианте реализации, соединения формулы I включают соединения формулы **I-G**



I-G

[00593] где E представляет собой (1) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил; R^a представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и Ar^1, гетAr^2, X^1, X^1, X^3, X^4, A и B являются такими, как определено для формулы **I.**

[00594] В одном варианте реализации формулы **I-G,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00595] В одном варианте реализации формулы **I-G**, A представляет собой CN.

[00596] В одном варианте реализации формулы **I-G,** B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (c) гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-, (C1-C6 алкил)C(= O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^1C1-C3 алкил-, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 -3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещен одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями или (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкил-, где гетCyc^a предтсавляет собой, как определено для формулы **I.**

[00597] В одном варианте реализации формулы **I-G**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил.

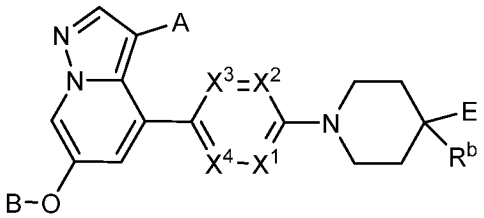
[00598] В одном варианте реализации формулы **I-G**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил- необязательно замещенный C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации, B представляет собой гидроксиC2-C6 алкил-.

[00599] В одном варианте реализации формулы **I-G,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (R^1R^2N)C1-C6 алкил, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-, (C1-C6-алкил)C(=O)- и (C1-C6-алкокси)C(= O)-.

[00600] В одном варианте реализации формулы **I-G,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой гетAr^1 C1-C3 алкил, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещено одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями.

[00601] В одном варианте реализации формулы **I-G,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (гетCyc^a) C1-C3 алкил-, где гетCyc^a является таким, как определено для формулы **I.**

[00602] В одном варианте реализации, соединения формулы I включают соединения формулы **I-H**



I-H

[00603] где E представляетсобой (1) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^gпредставляетсобой H или C1-C6 алкилили (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^gпредставляетсобой H или C1-C6 алкил; R^bпредставляетсобой (a) гидрокси, (c) гетCyc^bCH_2-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси- или (j) гетCyc^b(C1-C3 алкил)OCH_2-; и Ar^1, гетAr^2, X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, гетCyc^b, R^cи R^dявляютсятакими, какопределенодляформулы**I.**

[00604] В одном варианте реализации формулы **I-H,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00605] В одном варианте реализации формулы **I-H**, A представляет собой CN.

[00606] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-H,** B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил.

[00607] В одном варианте реализации формулы **I-H**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил.

[00608] В одном варианте реализации формулы **I-H,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и R^b представляет собой (a) гидрокси.

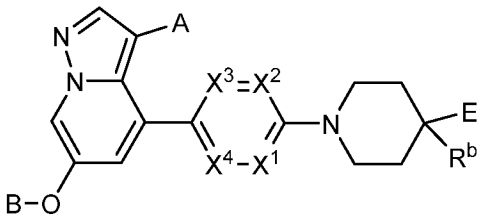
[00609] В одном варианте реализации формулы **I-H,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и R^b представляет собой (c) гетЦик$^bCH_2$ -.

[00610] В одном варианте реализации формулы **I-H,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и R^b представляет собой (f) $R^cR^dNCH_2$ -.

[00611] В одном варианте реализации формулы **I-H,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и R^b представляет собой (g) C1-C6 алкокси-.

[00612] В одном варианте реализации формулы **I-H,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и R^b представляет собой (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2-.

[00613] В одном варианте реализации, соединения формулы I включают соединения формулы **I-I**



I-I

[00614] где E представляетсобой (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^bпредставляетсобой (c) гетЦик$^bCH_2$-, (f) $R^cR^dNCH_2$- или (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; и X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, гетЦик^b, R^c, R^d, R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы **I.**

[00615] В одном варианте реализации формулы **I-I,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00616] В одном варианте реализации формулы **I-I**, A представляет собой CN.

[00617] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-I,** B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил.

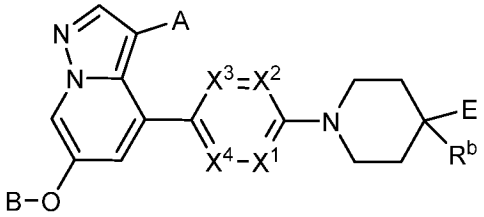
[00618] В одном варианте реализации формулы **I-I**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой C1-C6 алкил.

[00619] В одном варианте реализации формулы **I-H,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и R^b представляет собой (c) гетЦик$^bCH_2$ -.

[00620] В одном варианте реализации формулы **I-H,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и R^b представляет собой (f) $R^cR^dNCH_2$ -.

[00621] В одном варианте реализации формулы **I-H,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и R^b представляет собой (j) гетЦик^b(C1-C3 алкил)OCH_2-.

[00622] В одном варианте реализации, соединения формулы I включают соединения формулы **I-I**



I-I

[00623] где E представляетсобой (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^bпредставляет собой (c) гетСус^bCH_2-, (f) $R^cR^dNCH_2$ -или (j) гетСус^b(C1-C3 алкил)OCH_2 -; и X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, R^4, R^5, гетСус^b, R^c и R^d являются такими, как определено для формулы **I.**

[00624] В одном варианте реализации формулы **I-I,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00625] В одном варианте реализации формулы **I-I**, A представляет собой CN.

[00626] В одном варианте реализации формулы **I-I,** B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или (i) (гетСус^a)C1-C3 алкил-.

[00627] В одном варианте реализации формулы **I-I**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

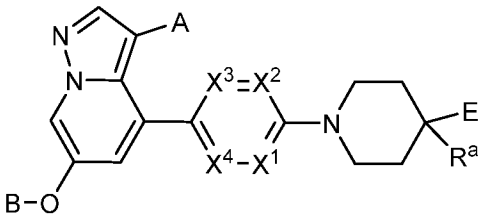
[00628] В одном варианте реализации формулы **I-I,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (i) (гетСус^a)C1-C3 алкил-.

[00629] В одном варианте реализации формулы **I-I**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора., или (i) (гетСус^a)C1-C3 алкил-; и R^b представляет собой (c) гетСус^bCH_2 -.

[00630] В одном варианте реализации формулы **I-I**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора., или (i) (гетСус^a)C1-C3 алкил-; и R^b представляет собой (f) $R^cR^dNCH_2$-.

[00631] В одном варианте реализации формулы **I-I**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора., или (i) (гетСус^a)C1-C3 алкил-; и R^b представляет собой (j) гетСус^b(C1-C3 алкил)OCH_2-.

[00632] В одном варианте реализации, соединения формулы I включают соединения формулы **I-J**



I-J

[00633] где E представляет собой (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^a представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы **I.**

[00634] В одном варианте реализации формулы **I-J,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00635] В одном варианте реализации формулы **I-J**, A представляет собой CN.

[00636] В одном варианте реализации формулы **I-J,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и A представляет собой CN.

[00637] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-J,** B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой (b) C1-C6 алкил.

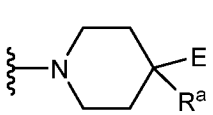
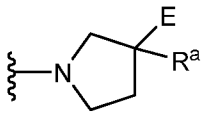
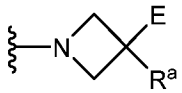
[00638] В одном варианте реализации формулы **I-J,** B представляет собой (c) гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации формулы **I-J,** B представляет собой (c) гидроксиC2-C6 алкил

[00639] В одном варианте реализации формулы **I-J**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой (b) C1-C6 алкил.

[00640] В одном варианте реализации формулы **I-J**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (c) гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации формулы **I-J,** B представляет собой (c) гидроксиC2-C6 алкил-.

[00641] В одном варианте реализации соединения формулы I включают соединения формулы **I-K,** где E представляет собой (1) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1 и R^g представляет

собой H или C1-C6 алкил; кольцо D представляет собой



или


[00642] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4; R^a представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы **I.**

[00643] В одном варианте реализации формулы **I-K,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00644] В одном варианте реализации формулы **I-K**, A представляет собой CN.

[00645] В одном варианте реализации формулы **I-K,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и A представляет собой CN.

[00646] В одном варианте реализации формулы **I-K,** B представляет собой (a) водород, (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (c) гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-, и (C1-C6 алкокси)C(=O)-, (g) гетAr^1C1-C3 алкил-, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 -3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещен одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями или (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкил-, где гетCyc^a предтсавляет собой, как определено для формулы **I.**

[00647] В одном варианте реализации формулы **I-K,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (a) водород.

[00648] В одном варианте реализации формулы **I-K**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

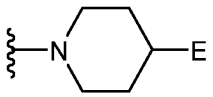
[00649] В одном варианте реализации формулы **I-K**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (c) гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом.

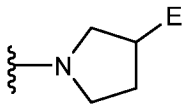
[00650] В одном варианте реализации формулы **I-K,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (R^1R^2N)C1-C6 алкил, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-, и (C1-C6-алкокси)C(=O)-.

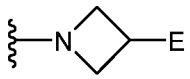
[00651] В одном варианте реализации формулы **I-K,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (g) гетAr^1 C1-C3 алкил, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещено одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями.

[00652] В одном варианте реализации формулы **I-K,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (i) (гетCyc^a) C1-C3 алкил-, где гетCyc^a является таким, как определено для формулы **I.**

[00653] В одном варианте реализации соединения формулы I включают соединения формулы **I-L,** где E представляет собой (g) Ar^1O-или (h) гетAr^2-O-; кольцо D представляет собой





или


[00654] где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4; и X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1 и гетAr^2 являются такими, как определено для формулы **I.**

[00655] В одном варианте реализации формулы **I-L,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00656] В одном варианте реализации формулы **I-L**, A представляет собой CN.

[00657] В одном варианте реализации формулы **I-L,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и A представляет собой CN.

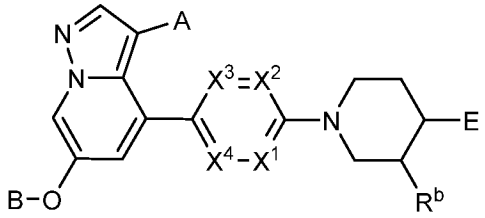
[00658] В одном варианте реализации формулы **I-L,** B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (c) гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (i) (гетCyc^a)C1-C3 алкил- или (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила.

[00659] В одном варианте реализации формулы **I-L**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3, X^4 представляют собой CH; и A представляет собой CN; и B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

[00660] В одном варианте реализации формулы **I-L**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3, X^4 представляют собой CH; и A представляет собой CN; и B представляет собой (c) гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом.

[00661] В одном варианте реализации формулы **I-L,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3, X^4 представляют собой CH; и A представляет собой CN; и B представляет собой (i) (гетCyc[a])C1-C3 алкил- или (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкил, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила.

[00662] В одном варианте реализации, соединения формулы I включают соединения формулы **I-M**



I-M

[00663] где E представляет собой (k) $R^3C(=O)NR^g$, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил; R^b представляет собой (a) гидрокси; и X^1, X^1, X^3, X^4, R^3, A и B являются такими, как определено для формулы **I.**

[00664] В одном варианте реализации формулы **I-M,** X^1 представляет собой N; и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

[00665] В одном варианте реализации формулы **I-M**, A представляет собой CN.

[00666] В одном варианте реализации формулы **I-M,** X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и A представляет собой CN.

[00667] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-M,** B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B представляет собой (b) C1-C6 алкил.

[00668] В одном варианте реализации формулы **I-M**; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации, B

представляет собой (b) C1-C6 алкил.

[00669] В одном варианте реализации формулы **I-M,** R^3 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси или C3-C6 циклоалкил, где указанный C3-C6 циклоалкил необязательно замещен C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси, OH или R'R"N-, где R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил.

[00670] Соединения формулы **I** включают их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, соединения формулы **I** также включают другие соли такихсоединений, которые необязательно являются фармацевтически приемлемыми солями и которые могут быть полезны в качестве промежуточныхсоединений для получения и/или очистки соединений формулы **I** и/или для разделения энантиомеров соединений формулы **I** . Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемыхсолей соединений формулы **I** включают моногидрохлорид, дигидрохлорид, трифторацетат и дитрифторацетат. В одном варианте реализации, соединения формулы I включают соли трифторуксусной кислоты и дигидрохлориды.

[00671] Кроме того, следует понимать, что соединения формулы **I** или их соли могут быть выделены в форме сольватов и, соответственно, что любой такой сольват включен в объем настоящего изобретения. Например, соединения формулы **I** и их соли могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной форме с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное.

[00672] В одном варианте реализации, соединения формулы **I** включают соединения примеров 1-819 и стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В одном варианте реализации, соединения примеров 1-819 находятся в форме свободного основания. В одном варианте реализации, соединения примеров 1-819 являются дигидрохлоридами или трифторацетатами.

[00673] Термин «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что соединение или его соль или композиция являются химически и/или токсикологически совместимыми с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или пациентом, поддающимся лечению.

[00674] Предлагаемые в данном документе соединения могут также содержать неестественные соотношения атомных изотопов для одного или более атомов, составляющихтакие соединения. То есть атом, в частности, когда он упоминается в

отношении соединения формулы **I**, включает все изотопы и изотопные смеси данного атома, как встречающиеся в природе, так и полученные синтетическим путем, либо с имеющим природный, либо обогащенный изотопный состав. Например, когда упоминается водород, подразумевается, что это относится к ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H или их смесям; когда упоминается углерод, подразумеваются ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C или их смеси; когда упоминается азот, подразумевается, что это относится к ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N или их смесям; когда упоминается кислород, подразумевается, что это относится к ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O или их смесям; и когда упоминается фтор, подразумевается, что это относится к ^{18}F, ^{19}F или их смесям. Соединения, предложенные в данном документе, поэтому также включают соединения с одним или более изотопами одного или более типов атомов и их смеси, включая радиоактивные соединения, где один или более нерадиоактивных атомов заменен одним из его радиоактивно обогащенных изотопов. Соединения с радиоактивной меткой полезны в качестве лекарственных средств, например, противораковых лекарственных средств, средств для исследований, например, средств, для тестирований, и диагностических средств, например средств для визуализации in vivo. Предполагается, что все изотопные варианты соединений, предложенных в данном документе, независимо от того, радиоактивны они или нет, включены в объем настоящего изобретения.

[00675] В иллюстративных целях на схемах 1-6 проиллюстрированы общие способы получения соединений, предложенныхв данном документе, а также основных промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных реакционных стадий, см. в разделе «Примеры» ниже. Специалистам в данной области техники будет понятно, что могут быть использованы другие пути синтеза для синтеза соединений изобретения. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемахи обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко использованы для получения разнообразных производных и/или других условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных по способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного раскрытия с использованием химических способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

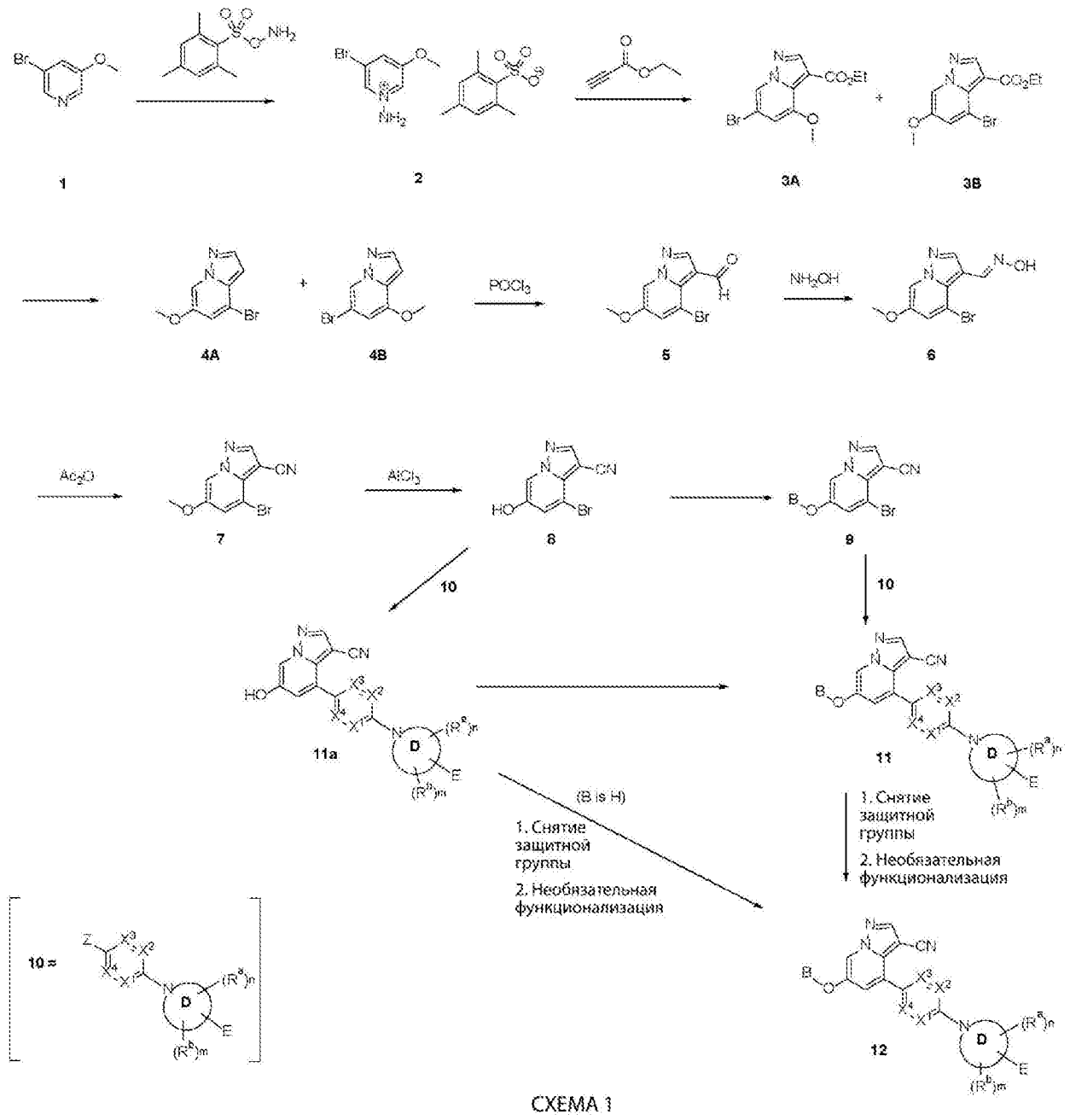


СХЕМА 1

[00676] На схеме 1 проиллюстрирована общая схема синтеза соединения **X,** где A представляет собой CN, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, n, m и E являются такими, как определено для формулы **I.**

[00677] Соединение **2** получают обработкой 3-бром-5-метоксипиридина (соединение 1), который является комерчески доступным, O-(мезитилсульфонил)гидроксиламином. O-мезитилсульфонилгидроксиламин может быть получен, по методике описанной в Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267. Соединение **2** может приводиться в контакт с этилпропиолатом с получением смеси соединений **3A** и **3B**,

которые обычно получают в соотношении приблизительно от 2:1 до 9:1 соответственно. Смесь соединений **3A** и **3B** может быть обработана 48% HBr при повышенных температурах с последующей очисткой посредством перекристаллизации или хроматографии для выделения соединения **4A** в качестве второстепенного изомера и соединения **4B** в качестве основного изомера. После выделения соединение **4A**, его можно обработать $POCl_3$ с получением соединения **5**. Формильная группа может быть преобразована в оксимную группу с использованием NH_2OH для получения соединения **6**. Оксимная группа может быть преобразована в нитрильную группу с использованием уксусного ангидрида для получения соединения **7**. Метоксигруппу соединения **7** можно преобразовать в гидроксигруппу посредством обработки соединения **7** трихлоридом алюминия с получением соединения **8**.

[00678] Когда группа B представляет собой водород, соединение **12** может быть получено посредством реакции сочетания соединения **8** с соответствующим сложного эфира бороновой кислоты **10** (где кольцо D, E, X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой, как определенно для формулы **I**; Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$ и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителя, выбранных из (C1-C3 алкил)), для получения соединения **11a** с использованием соответствующих условий реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например условий реакции сочетания по Сузуки (например, палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах), причем, если кольцо D соединения **10** замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен соответствующей защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания. Защитная группа для аминогруппы, если она присутствует в заместителе кольца D соединения **11a** может быть удалена в стандартных условиях (например, Boc-группа может быть удалена посредством обработки соединения **11a** кислотой, например, HCl), чтобы получить соединение **12,** где B представляет собой водород. Альтернативно, группа E может быть функционализирована (то есть приведена в контакт с или обработана соответствующим реагентом) в стандартных условиях, таких как описано ниже, для получения соединения **12,** где B представляет собой водород и E является таким, как определено для формулы **I,** за исключением случая, когда E не представляет собой водород.

[00679] Альтернативно, когда группа B является таким, как определено для формулы **I,** не представляет собой водород, соединение **11a** может приводится в контакт с таким реагентом, как C1-C6-алкил-OH, (C1-C6-алкокси)C1-C6-алкил-OH, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гетAr^{1}C1-C3 алкил-OH, (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил-OH, (гетСус^a) C1-C3 алкил-OH, гетСус^{a}OH или гетСус^{a}C(=O)C1-C6 алкил-OH, причем гетAr^1 и гетСус^a являются такими, как определено для формулы I, в условиях реакции Мицунобу (PPh_3 и диизопропилазодикарбоксилат) с получением соединения **11**. Соединение **12** затем может быть получено из соединения **11,** как описано выше.

[00680] Альтернативно, когда группа B является таким, как определено для формулы **I,** не представляет собой водород, соединение **9** может быть получено путем приведения в контакт соединения **8** с реагентом, таким как C1-C6 алкил-X, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидроксиC2-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, дигидроксиC3-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-X необязательно замещеным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N)C1-C6 алкил-X, гетAr^{1}C1-C3 алкил-X, (C3-C6 циклоалкил) C1-C3 алкил-X, (гетСус^a)C1-C3 алкил-X, гетСус^a-X или гетСус^{a}C(=O)C1-C6 алкил-X, где R^1, R^2, гетAr^1 и гетСус^a представляют собой, как определенно для формулы I, и X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат), при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа B содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы), в присутствии основания (например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия). Например, когда B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение может быть получено посредством приведения в контакт соединения **8** с C1-C6 алкил-X, где X представляет собой галоген такой как Br или Cl, или уходящую группу, такую как трифлат. Соединение **11** может быть получено посредством реакции сочетания соединения **9** с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты **10** с использованием соответствующих условий реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например, условий реакции сочетания по Сузуки (например, палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах), где, если кольцо D соединения **10** замещено заместителем R^b, который представляет собой R $^cR^dN$-, где один или оба из R^c и R^d преставляют собой водород, атом азота R^b может быть

защищен соответствующей защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания. Соединение **12** затем может быть получено из соединения **11,** как описано выше.

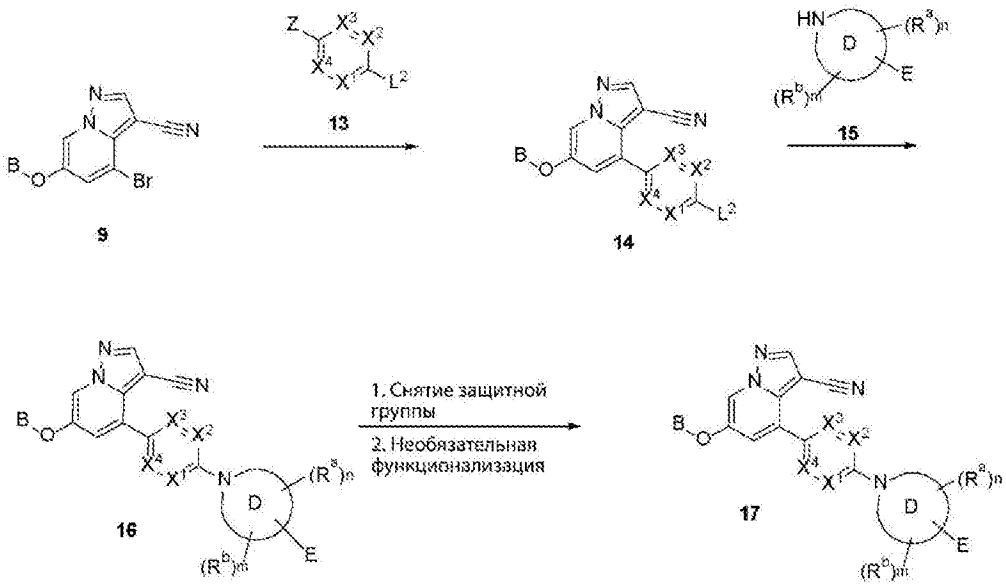


СХЕМА 2

[00681] На схеме 2 проиллюстрирована другая общая схема синтеза соединения **17,** где A представляет собой CN, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, n, m и E являются такими, как определено для формулы **I.**

[00682] Соединение **9** (полученное, например, как описано на схеме 1), в котором B является таким, как определено для формулы **I**, может быть приведено в контакт с соединением **13** (где X^1, X^2, X^3 и X^4 является таким, как определено для формулы **I**; L^2 представляет собой уходящую группу, такую как трифлат или галогенид); Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y) и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкил)), с использованием соответствующих условий реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например условий реакции кросс-сочетания по Сузуки (например, с использованием палладиевого катализатора и необязательного лиганда в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенныхтемпературах), с получением

соединения **14**. Соединение **16** может быть получено посредством реакции сочетания соединения **14** с соединением **15** в подходящих условиях S_NAr (например, необязательно, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 и при повышенной температуре), где, если кольцо D соединения **15** замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен соответствующей защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания. Защитная группа для аминогруппы, если она присутствует, может быть удалена в стандартных условиях (например, Boc-группа может быть удалена посредством обработки соединения **1** кислотой, например, HCl), чтобы получить соединение **17,** где E представляет собой водород.

[00683] Альтернативно, группа E может быть функционализирована (то есть приведена в контакт с или обработана соответствующим реагентом) в стандартных условиях, таких как описано ниже, для получения соединения **17,** где E является таким, как определено для формулы **I,** за исключением случая, когда E не представляет собой водород.

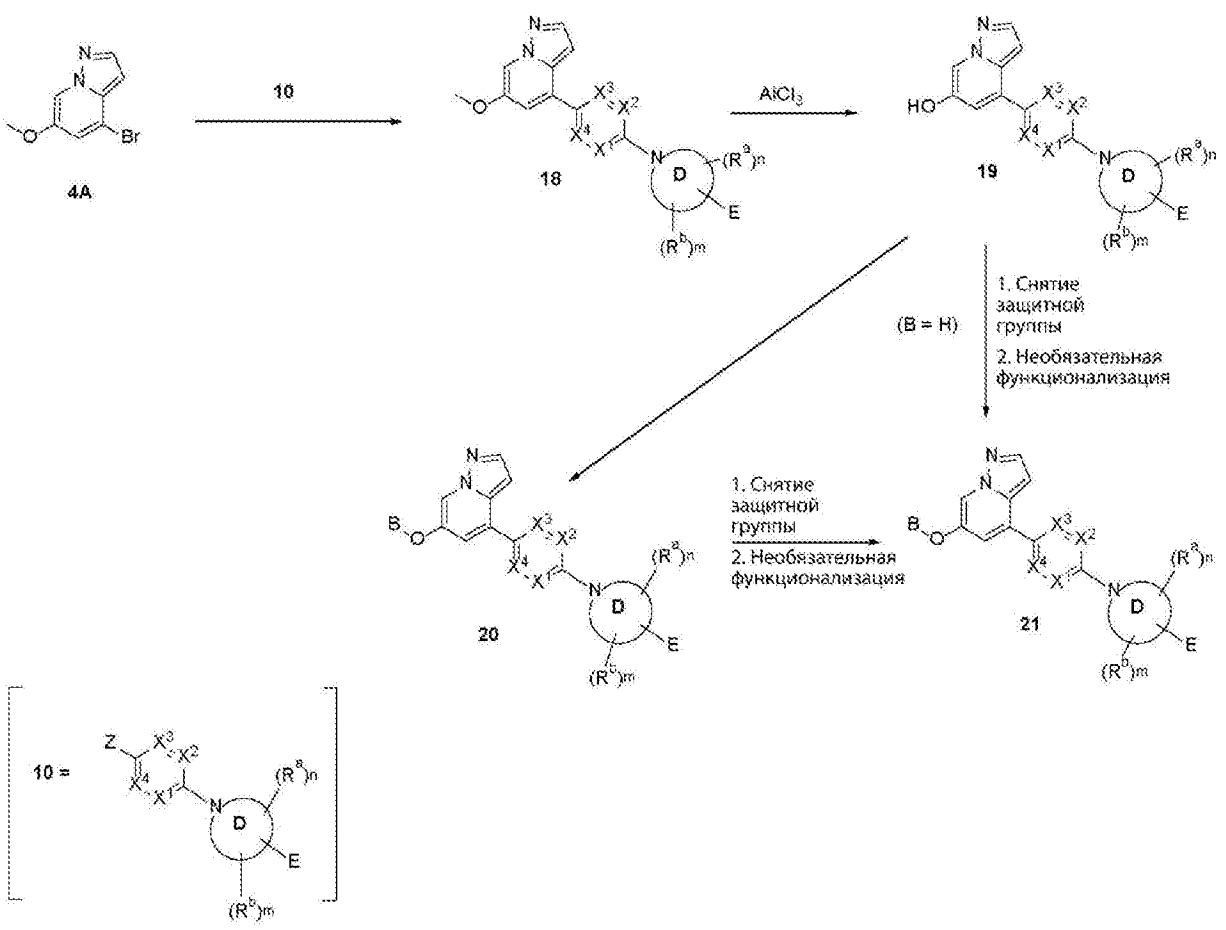


СХЕМА 3

[00684] На схеме 3 проиллюстрирована общая схема синтеза соединения **21,** где A представляет собой CN, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, n, m и E являются такими, как определено для формулы **I.**

[00685] Соединение **18** может быть получено посредством реакции сочетания соединения **4A** (полученным, например, как проиллюстрировано на схеме 1) с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты **10** (где кольцо D, X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой, как определенно для формулы **I**; Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$ и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителя, выбранных из (C1-C3 алкил)), с использованием соответствующих условий реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например условий реакции сочетания по Сузуки (например, палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда в

присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах), причем, если кольцо D соединения **10** замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен соответствующей защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания. Соединение **19** можно получить обработкой соединения **18** трихлоридом алюминия.

[00686] Когда группа B является таким, как определено для формулы **I,** не представляет собой водород, соединение **20** может быть получено путем приведения в контакт соединения **19** с реагентом, таким как C1-C6 алкил-X, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидроксиC2-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, дигидроксиC3-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-X необязательно замещеным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N)C1-C6 алкил-X, гетAr^1C1-C3 алкил-X, (C3-C6 циклоалкил) C1-C3 алкил-X, (гетCyc^a)C1-C3 алкил- X, гетCyc^a-X или гетCyc^aC(=O)C1-C6 алкил-X, где R^1, R^2, гетAr^1 и гетCyc^a представляют собой, как определенно для формулы I, и X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат), при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа B содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы). Например, когда B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение может быть получено посредством приведения в контакт соединения **19** с C1-C6 алкил-X, где X представляет собой галоген такой как Br или Cl, или уходящую группу, такую как трифлат. Соединение **21** затем может быть получено из соединения **20.** Если кольцо D содержит заместитель имеющий защитную группу для аминогруппы, защитная группа аминогруппы может быть удалена при стандартных условиях (например, группа Boc может быть удалена путем обработки соединения **20** кислотой, например, HCl), с получением соединения **21,** где E представляет собой H.

[00687] Альтернативно, группа E соединения **20** может быть функционализирована (то есть приведена в контакт с или обработана соответствующим реагентом) в стандартных условиях, таких как описано ниже, для получения соединения **21,** где E является таким, как определено для формулы **I,** за исключением случая, когда E не представляет собой водород.

[00688] Альтернативно, когда группа B представляет собой водород, соединение **21** может быть получено из соединения **19** в соответствии с описанными в данном документе стадиями снятия защиты и необязательной функционализации.

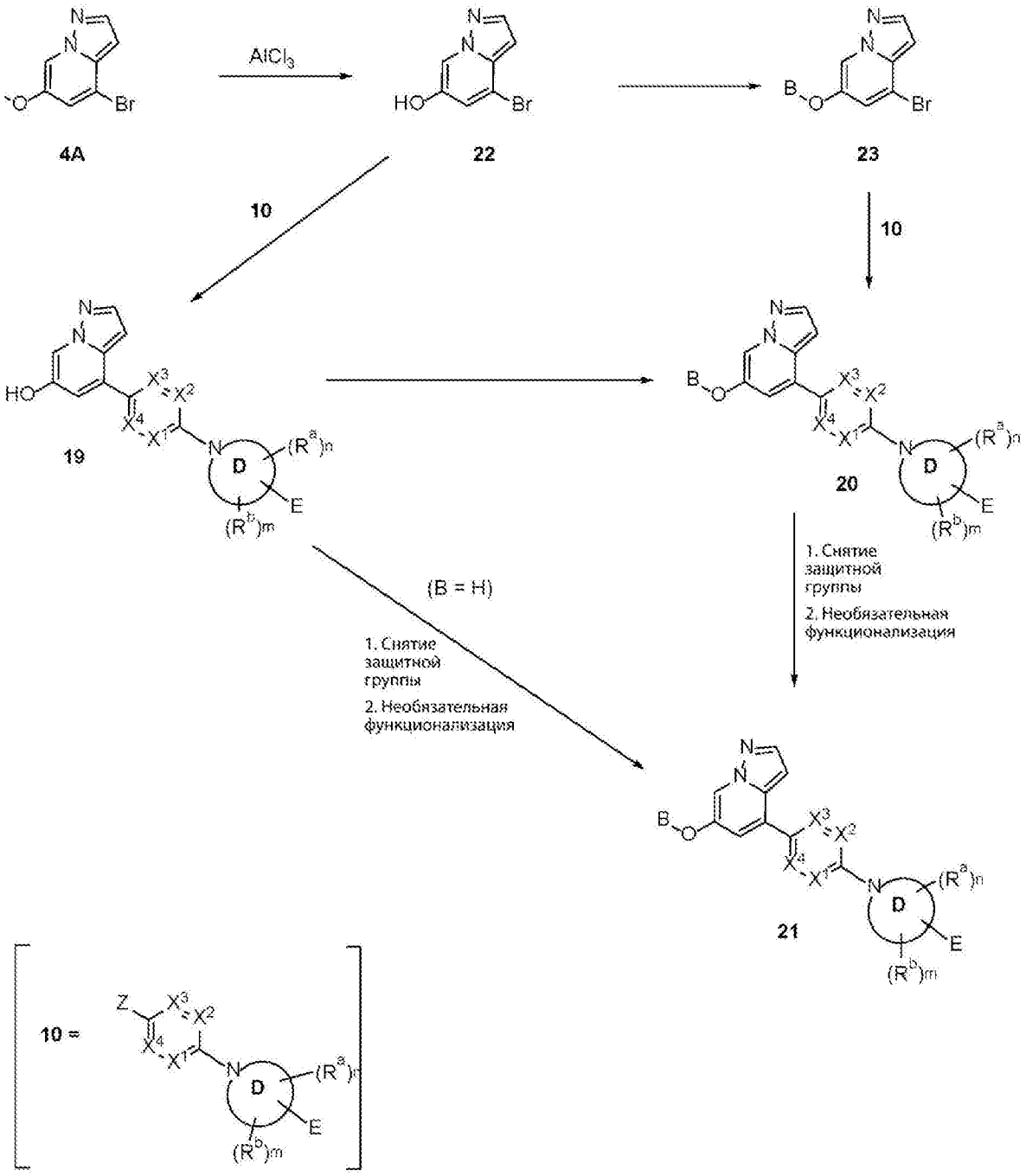


СХЕМА 4

[00689] На схеме 4 проиллюстрирована альтернативная общая схема синтеза соединения **21,** где A представляет собой CN, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, n, m и E являются такими, как определено для формулы **I.**

[00690] Соединение **22** можно получить обработкой соединения **4A** (полученного, например, как описано на схеме 1) трихлоридом алюминия.

[00691] Когда группа B представляет собой водород, соединение **19** может быть получено посредством реакции сочетания соединения **22** с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты **10** (где кольцо D, X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой, как определенно для формулы **I**; Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y) и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителя, выбранных из (C1-C3 алкил)), с использованием соответствующих условий реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например условий реакции сочетания по Сузуки (например, палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах), причем, если кольцо D соединения **10** замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен соответствующей защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания. Соединение **21** может быть получено из соединения **19** в соответствии со способом, описанным для схемы 3.

[00692] Альтернативно, когда группа B является таким, как определено для формулы **I,** не представляет собой водород, соединение **23** может быть получено путем приведения в контакт соединения **22** с реагентом, таким как C1-C6 алкил-X, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидроксиC2-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, дигидроксиC3-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-X необязательно замещеным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N)C1-C6 алкил-X, гетAr^1C1-C3 алкил-X, (C3-C6 циклоалкил) C1-C3 алкил-X, (гетCyc^a)C1-C3 алкил-X, гетCyc^a-X или гетCyc^aC(= O)C1-C6 алкил-X, где R^1, R^2, гетAr^1 и гетCyc^a представляют собой, как определенно для формулы I, и X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат), при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа B содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы). Например, когда B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение может быть получено посредством приведения в контакт соединения **22** с C1-C6 алкил-X, где X представляет собой галоген такой как Br или Cl, или

уходящую группу, такую как трифлат. Соединение **20** может быть получено посредством реакции сочетания соединения **23** с соединением **10,** как описано на схеме 3. Соединение **21** может быть получено из соединения **20** в соответствии со способом, описанным для схемы 3.

[00693] Альтернативно, когда группа B является таким, как определено для формулы **I,** не представляет собой водород, соединение **20** может быть получено путем взаимодействия соединения **19** с такой группой, как (C1-C6 алкил) OH, соответственно замещенный (C1-C3 алкил)OH, соответственно замещенный (C1-C6 алкил)OH или гетСус^{a}OH (т.е., где гетСус^{a} преставляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещено OH, C1-C6 алкилом (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора) или гидроксиC1-C6-алкилом) в условиях реакции Мицунобу (PPh_3 и диизопропилазодикарбоксилат). Соединение **21** может быть получено из соединения **20** в соответствии со способом, описанным для схемы 3.

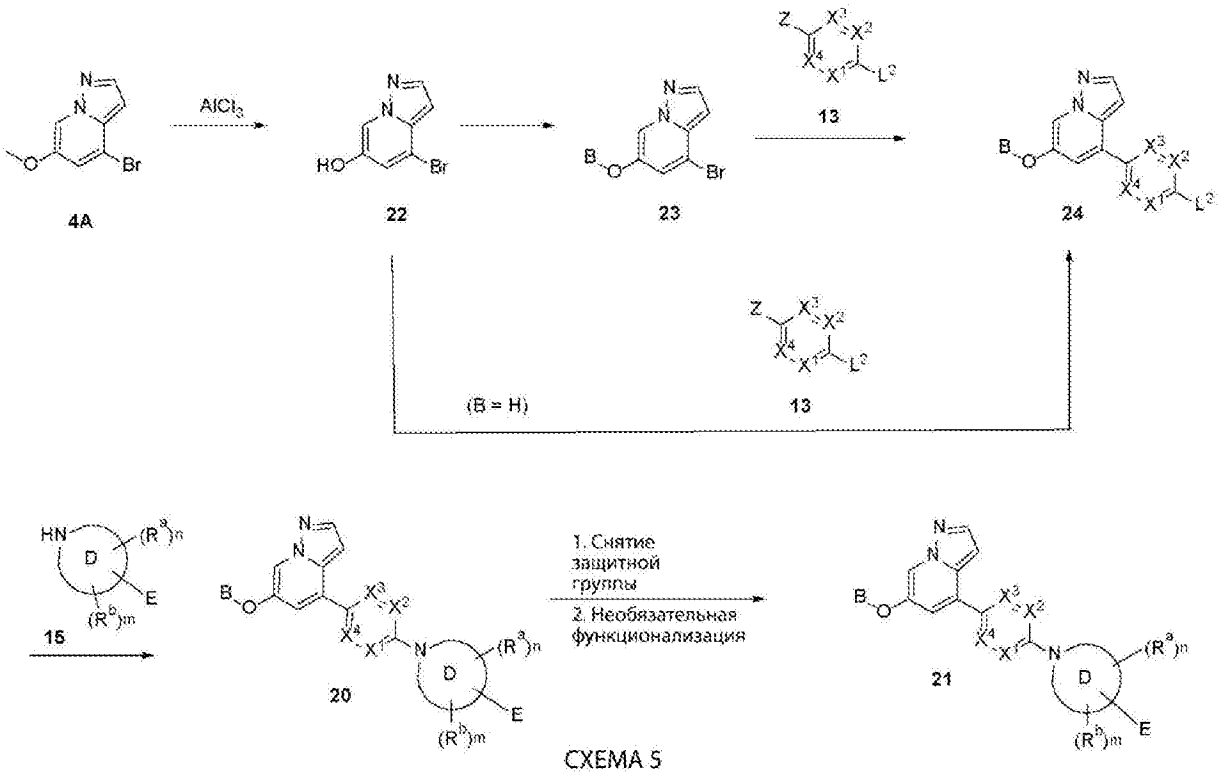


СХЕМА 5

[00694] На схеме 5 проиллюстрирована альтернативная общая схема синтеза соединения **21,** где A представляет собой CN, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, n, m и E являются такими, как определено для формулы **I.**

[00695] Соединение **22** можно получить обработкой соединения **4A** (полученного, например, как описано на схеме 1) трихлоридом алюминия.

[00696] Когда группа B является таким, как определено для формулы **I,** не представляет собой водород, соединение **23** может быть получено путем приведения в контакт соединения **22** с реагентом, таким как C1-C6 алкил-X, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидроксиC2-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, дигидроксиC3-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-X необязательно замещеным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N)C1-C6 алкил-X, гетAr^1C1-C3 алкил-X, (C3-C6 циклоалкил) C1-C3 алкил-X, (гетCyc^a)C1-C3 алкил- X, гетCyc^a-X или гетCyc^aC(=O)C1-C6 алкил-X, где R^1, R^2, гетAr^1 и гетCyc^a представляют собой, как определенно для формулы I, и X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат), при этом каждый из указанных реагентов необязательно

замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа B содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы). Например, когда B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение может быть получено посредством приведения в контакт соединения **22** с C1-C6 алкил-X, где X представляет собой галоген такой как Br или Cl, или уходящую группу, такую как трифлат.

[00697] Соединение **24** может быть получено посредством приведения в контакт соединения **23** с соединением **13** (где X^1, X^2, X^3 и X^4 является таким, как определено для формулы **I**; L^2 представляет собой уходящую группу, такую как трифлат или галогенид); Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$ и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил, или Rxи R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкил)), с использованием соответствующих условий реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например условий реакции кросс-сочетания по Сузуки (например, с использованием палладиевого катализатора и необязательного лиганда в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах).

[00698] Когда B представляет собой водород, соединение **24** может быть получено посредством приведения в контакт соединения **22** непосредственно с соединением **13,** как описано выше.

[00699] Соединение **20** может быть получено приведенем в контакт в условиях реакции сочетания соединения **24** с соединением **15,** причем кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I в соответствующих условиях S_NAr (например, необязательно в присутствии основания, такого как K_2CO_3 и при повышенной температуре). Если кольцо D соединения **15** содержит заместитель, содержащий первичный или вторичный кольцевой атом азота, атом азота защищают соответствующей защитной группой для аминогруппы перед сочетанием, и затем защитную группу для аминогруппы можно удалить после реакции сочетания, как описано выше.

[00700] Соединение **21** может быть получено из соединения **20** в соответствии со способом, описанным для схемы 3.

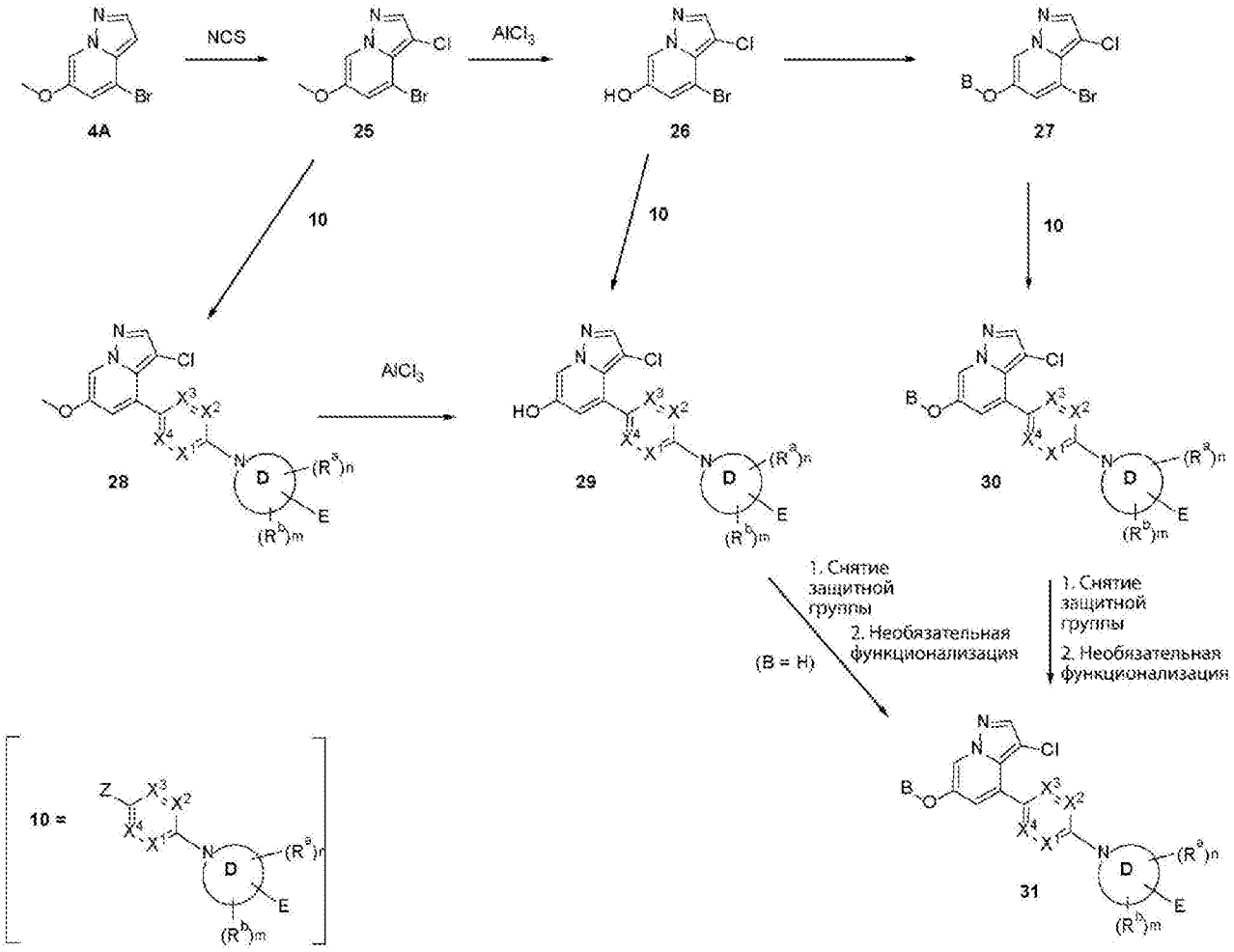


СХЕМА 6

[00701] На схеме 6 проиллюстрирована общая схема синтеза соединения **31,** где A представляет собой Cl, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, n, m и E являются такими, как определено для формулы **I.**

[00702] Соединение **25** можно получить обработкой соединения **4A** (полученного, например, как описано на схеме 1) трихлоридом алюминия.

[00703] Соединение **26** можно получить обработкой соединения **25** трихлоридом алюминия.

[00704] Когда группа B является таким, как определено для формулы **I,** не представляет собой водород, соединение **27** может быть получено путем приведения в контакт соединения **26** с реагентом, таким как C1-C6 алкил-X, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидроксиC2-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, дигидроксиC3-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент

необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-X необязательно замещеным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N)C1-C6 алкил-X, гетAr^1C1-C3 алкил-X, (C3-C6 циклоалкил) C1-C3 алкил-X, (гетCyc^a)C1-C3 алкил- X, гетCyc^a-X или гетCyc^aC(=O)C1-C6 алкил-X, где R^1, R^2, гетAr^1 и гетCyc^a представляют собой, как определенно для формулы I, и X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат), при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа B содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы). Например, когда B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение может быть получено посредством приведения в контакт соединения **26** с C1-C6 алкил-X, где X представляет собой галоген такой как Br или Cl, или уходящую группу, такую как трифлат.

[00705] Соединения **28** (когда группа B представляет собой метил), **29** (когда группа B представляет собой водород) и **30** (когда группа B не представляет собой водород) могут быть получены путем реакции сочетания соединений **25**, **26** и **27** соответственно, с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты **10** (где кольцо D, E, X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой, как определенно для формулы **I**; Z представляет собой -$B(OR^x)(OR^y)$ и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителя, выбранных из (C1-C3 алкил)), с использованием соответствующих условий реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например условий реакции сочетания по Сузуки (например, палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах), причем, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен соответствующей защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания. Защитная группа для аминогруппы, если она присутствует в заместителе кольца D соединение **29** или **30** может быть удалена в стандартных условиях (например, Boc-группа может быть удалена посредством обработки соединения **1** кислотой, например, HCl), чтобы получить соединение **31,** где E представляет собой H.

[00706] Альтернативно, группа E может быть функционализирована (то есть приведена в контакт с или обработана соответствующим реагентом) в стандартных условиях, таких

как описано ниже, для получения соединения **31,** где E является таким, как определено для формулы **I,** за исключением случая, когда E не представляет собой водород.

[00707] Группа E соединений **11, 11a**, **16, 19**, **20**, **29** и **30,** проиллюстрированных на схемах 1-6, может быть функционализирована (т.е. приведена в контакт с или обработана соответствующим реагентом) для введения группы E, причем E является таким, как определено для формулы **I,** за исключением случая, когда E не представляет собой водород с использованием стандартных химических превращений, хорошо известныхспециалистам в данной области техники. Термин «функционализированный», в контексте данного документа, относится к стадии, на которой соединение формулы I приводят в контакт с или обрабатывают реагентом для получения соединения формулы I, причем E является таким, как определено для формулы **I,** за исключением случая, когда E не представляет собой водород.

[00708] Например, производное амида (например, где E представляет собой $Ar^1C(=O)NR^g$-, гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - p равно 0 или 1, или $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, может быть получено путем приведения в контакт соединения **11,** где E представляет собой -NH_2, с производным карбоновой кислоты, таким как хлорангидрид, в обычных условиях образования амидной связи, например, в присутствии основания (например, основания амина, такого как DIEA) в подходящем растворителе (таком как ДХМ), с получением функционализированного соединения **12**. Альтернативно, соединение **11,** где E представляет собой -NH_2, может приводиться в контакт с карбоновой кислотой с использованием обычных условий образования амидной связи, например, путем добавления к карбоновой кислоте активирующего агента (например, HATU) с последующим добавлением соединения **11** в присутствии основания ((например, основания амина, такого как DIEA) в подходящем растворителе (таком как DMA) с получением функционализированного соединения **12.** Те же химические превращения могут быть использованы в случаях соединений **11a**, **16, 19**, **20**, **29** и **30** с получением функционализированных соединений **12**, **17**, **21** и **31**.

[00709] В качестве другого примера, производное мочевины (например, где E представляет собой $R^4R^5NHC(=O)NR^g$-) может быть получено путем приведения в контакт соединения **11,** где E представляет собой -NH_2, с соединением формулы $R^4R^5N=C(=O)$, где R^4 и R^5 педставляют собой, как определено для формулы **I,** в присутствии подходящего основания (например, DIEA) с получением функционализированного соединения **12**. Те же

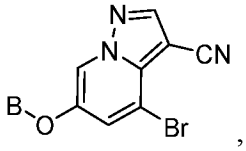
химические превращения могут быть использованы в случаях соединений **11a**, **16, 19**, **20**, **29** и **30** с получением функционализированных соединений **12**, **17**, **21** и **31**.

[00710] В качестве другого примера, алкокси, арилокси или гетероарилокси производное (например, где E представляет собой (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси, Ar^1O- или гетAr^2O-), может быть получено путем приведения в контакт соединения **11,** где E представляет собой гидрокси с соединением, имеющим формулу (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-X, Ar^1-X или гетAr^2 -X, где X представляет собой галоген, в присутствии неорганического основания (например, гидрида щелочного металла) например. гидрид натрия или гидрид калия) в подходящем растворителе (например, апротонном растворителе, таком как DMA). Те же химические превращения могут быть использованы в случаях соединений **11a**, **16, 19**, **20**, **29** и **30** с получением функционализированных соединений **12**, **17**, **21** и **31**.

[00711] Термин «защитная группа для аминогруппы» в контексте данного изобретения, относится к производному из групп, обычно используемых для блокирования или защиты аминогруппы, когда проводят реакции с другими функциональными группами соединения. Примеры подходящих защитных групп для использования в любом из способов, описанныхв данном документе, включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы, имины, а также многие производные N-гетероатома, которые могут быть удалены для регенерации желаемой аминогруппы. Неограничивающими примерами защитных групп для аминогруппы являются ацетил, трифторацетил, трет-бутилоксикарбонил («Boc»), бензилоксикарбонил («CBz») и 9-флуоренилметиленоксикарбонил («Fmoc»). Дополнительные примеры данных групп и других защитных групп можно найти в T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

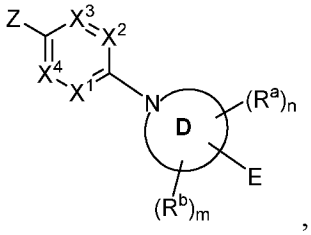
[00712] Соответственно, далее в данном документе предложено способ получения соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, который включает:

[00713] (a) для соединения формулы **I,** где E представляет собой H, A представляет собой CN, и B, X^1, X^2, X^3, X^4 и кольцо D, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено для формулы **I**, сочетание соответствующего соединения **9,** формулы



9

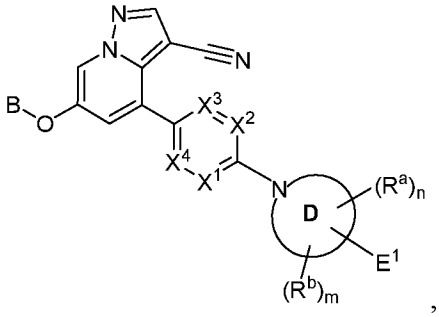
[00714] где B является таким, как определено для формулы **I**, с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты, имеющим формулу **10**



10

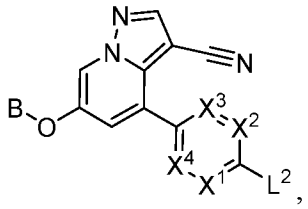
[00715] где Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y) и R^x и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкил), и кольцо D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено для формулы **I,** где кольцо D замещено заместителем R^b, представляющим собой R^{c}R^{d}N-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда и в присутствии основания, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

[00716] (b) для соединения формулы **I**, где A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E редставляют собой, как определено для формулы **I** за исключением того, что E не представляет собой водород, функционализацию соответствующего соединения формулы



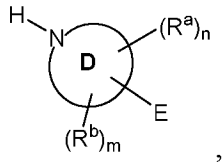
[00717] где кольцо D, B, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено для формулы **I,** и E^1 представляет собой -NH_2 или OH; или

[00718] (c) для соединения формулы **I,** где A представляет собой CN, и кольцо B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено для формулы **I**, приведение в контакт соответствующего соединения формулы **14**



14

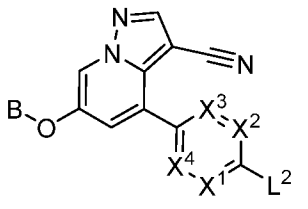
[00719] где кольцо D, B, X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы **I,** и L^2 представляет собой уходящую группу, такую как галоген или трифлат, с соединением формулы 15



15

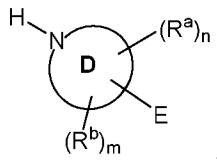
[00720] где кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено для формулы **I,** и где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания в присутствии основания, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

[00721] (d) для соединения формулы **I,** где E представляет собой H, A представляет собой CN и B, X^1, X^2, X^3, X^4 и кольцо D являются такими, как определено для формулы **I**, сочетание соответствующего соединения формулы **14**



14

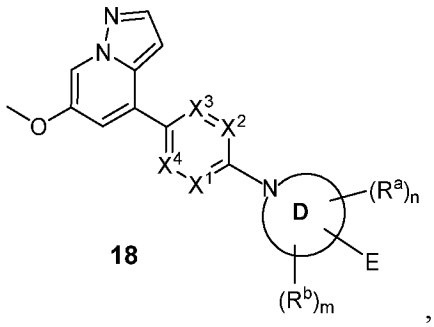
[00722] где L^2 представляет собой уходящую группу, и B, X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы **I**, с соединением формулы **15**



15

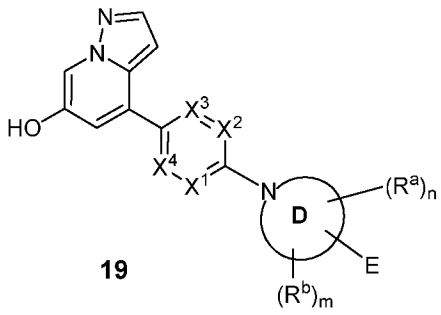
[00723] где кольцо D, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено для формулы I, и E преставляет собой водород, где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания в присутствии основания, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

[00724] (e) для соединения формулы **I**, где A представляет собой H, B представляет собой H, и X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D и E являются такими, как определено для формулы **I**, обработку соответствующего соединения формулы **18**



18

[00725] где A представляет собой H, B представляет собой H и X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено для формулы **I,** где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота в R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы, трихлоридом алюминия с получением соединения **19**

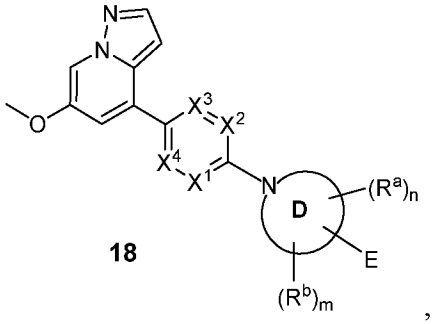


19

[00726] необязательно с последующим удалением защитной группой для аминогруппы, если она присутствует; или

[00727] (f) для соединения формулы **I,** где A представляет собой H, и кольцо B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено для формулы **I,**

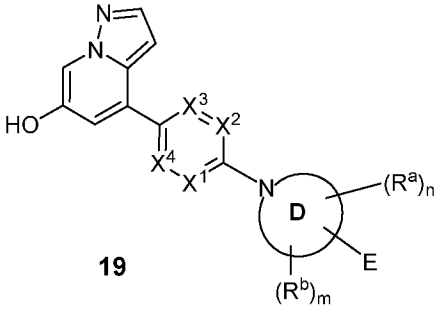
[00728] (i) обработку соответствующего соединения формулы **18**



18

,

[00729] где A представляет собой H и X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено для формулы **I,** где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота в R^b может быть защищен подходящей защитной группой для аминогруппы, трихлоридом алюминия с получением соединения **19**



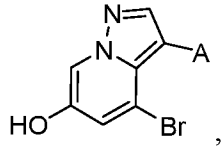
19

;

[00730] (ii) приведение в контакт соединения **19** с C1-C6 алкил-X, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидроксиC2-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, дигидроксиC3-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-X необязательно замещеным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N)C1-C6 алкил-X, гетAr^1C1-C3 алкил-X, (C3-C6 циклоалкил) C1-C3 алкил-X, (гетCyc^a)C1-C3 алкил- X, гетCyc^a-X или гетCyc^aC(= O)C1-C6 алкил-X, где R^1, R^2, гетAr^1 и гетCyc^a представляют собой, как определенно для формулы I, и X представляет собой уходящий

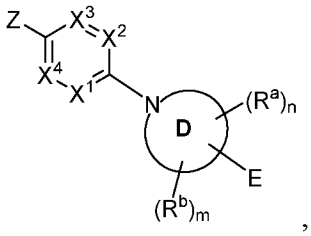
атом или группу, с необязательным последующим удалением защитной группой для аминогруппы, если она присутствует; или

[00731] (g) для соединения формулы **I**, где A представляет собой H, B представляет собой H, и X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено для формулы **I**, сочетание соединения формулы



,

[00732] где A представляет собой H или Cl со сложным эфиром бороновой кислоты, имеющим формулу **10**



,

10

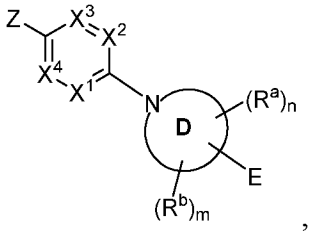
[00733] где Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$ и R^x и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкил), и кольцо D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено для формулы **I,** где кольцо D замещено заместителем R^b, представляющим собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед указанной реакцией сочетания в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда и в присутствии основания, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

[00734] (h) для соединения формулы **I,** где A представляет собой H или Cl, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено для формулы **I**, сочетание соединения формулы



,

[00735] где A представляет собой H или Cl, с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты формулы **10**

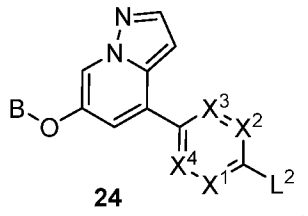


,

10

[00736] где Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y) и R^x и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкил), и кольцо D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено для формулы **I,** где кольцо D замещено заместителем R^b, представляющим собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед указанной реакцией сочетания в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда и в присутствии основания, и необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

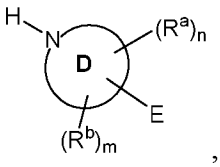
[00737] (i) для соединения формулы **I,** где A представляет собой H, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено для формулы **I**, сочетание соединения формулы **24**



24

,

[00738] где B, X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы **I,** и L^2 представляет собой уходящую группу или атом, с соответствующим соединением формулы **15**



,

[00739] где кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено для формулы I, где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; и

[00740] удаление любых дополнительных защитных групп, если они присутствуют, и, необязательно, образование его фармацевтически приемлемой соли.

[00741] Термин «защитная группа для аминогруппы» в контексте данного изобретения, относится к производному из групп, обычно используемых для блокирования или защиты аминогруппы, когда проводят реакции с другими функциональными группами соединения. Примеры подходящих защитных групп для использования в любом из способов, описанныхв данном документе, включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы, имины, а также многие производные N-гетероатома, которые могут быть удалены для регенерации желаемой аминогруппы. Неограничивающими примерами защитных групп для аминогруппы являются ацетил, трифторацетил, трет-бутилоксикарбонил («Boc»), бензилоксикарбонил («CBz») и 9-флуоренилметиленоксикарбонил («Fmoc»). Дополнительные примеры данных групп и других защитных групп можно найти в T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

[00742] Гидроксигруппы могут быть защищены любой подходящей защитной группой для гидроксигруппы, например, как описанов T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006. Примеры включают бензил, тритил, силиловые эфиры и тому подобное.

[00743] Атомы азота в соединениях, описанных в любом из указанных выше способов, могут быть защищены любой подходящей защитной группой для атома азота, например, как описано в Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Примеры защитных групп для атома азота включают ацильные и алкоксикарбонильные группы, такие как трет-бутоксикарбонил (BOC), феноксикарбонил и[2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM).

[00744] Способность исследуемых соединений действовать в качестве ингибиторов RET может быть продемонстрирована с помощью анализа, описанного в примере A. Значения IC_{50} представлены в **таблице 5**.

[00745] В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в данном документе соединения демонстрируют эффективное и избирательное ингибирование RET. Например, предложенные в данном документе соединения демонстрируют наномолярную активность против RET дикого типа и выбранных мутантов RET, включая слияние KIF5B-RET и мутацию гена-«привратника» V804M, с минимальной активностью против родственных киназ.

[00746] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты избирательно нацелены на RET-киназу. Например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват могут быть избирательно нацелены на RET-киназу по сравнению с другими киназными или не-киназными мишенями.

[00747] В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват демонстрируют по меньшей мере 30-кратную избирательность в отношении RET-киназы по сравнению с другой киназой. Например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват демонстрируют по меньшей мере 40-кратную избирательность; по меньшей мере 50-кратную избирательность; по меньшей мере 60-кратную избирательность; по меньшей мере 70-кратную избирательность; по меньшей мере 80-кратную избирательность; по меньшей мере 90-кратную избирательность; по меньшей мере 100-кратную избирательность; по меньшей мере 200-кратную избирательность; по меньшей мере 300-кратную избирательность; по меньшей мере 400-кратную избирательность; по меньшей мере 500-кратную избирательность; по меньшей мере 600-кратную избирательность; по меньшей мере 700-кратную избирательность; по меньшей мере 800-кратную избирательность; по меньшей мере 900-кратную избирательность; или по меньшей мере 1000-кратную избирательность в отношении RET-киназы по сравнению с другой киназой. В некоторых вариантах реализации изобретения избирательность в отношении RET-киназы по сравнению с другой киназой определяют в клеточном анализе (например, предложенном в данном документе клеточном анализе).

[00748] В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в данном документе соединения могут демонстрировать избирательность в отношении RET-киназы по сравнению с KDR-киназой (например, VEGFR2). В некоторых вариантах реализации изобретения избирательность в отношении RET-киназы по сравнению с KDR-киназой наблюдают без потери эффективности мутанта-привратника. В некоторых вариантах

реализации изобретения избирательность по сравнению с KDR-киназой представляет собой по меньшей мере 10-кратную (например, по меньшей мере 40-кратную избирательность; по меньшей мере 50-кратную избирательность; по меньшей мере 60-кратную избирательность; по меньшей мере 70-кратную избирательность; по меньшей мере 80-кратную избирательность; по меньшей мере 90-кратную избирательность; по меньшей мере 100-кратную избирательность; по меньшей мере 150-кратную избирательность; по меньшей мере 200-кратную избирательность; по меньшей мере 250-кратную избирательность; по меньшей мере 300-кратную избирательность; по меньшей мере 350-кратную избирательность; или по меньшей мере 400-кратную избирательность) по сравнению с ингибированием KIF5B-RET (т. е. соединения были более эффективными против KIF5B-RET, чем против KDR). В некоторых вариантах реализации изобретения избирательность в отношении RET-киназы по сравнению с KDR-киназой является около 30-кратной. В некоторых вариантах реализации изобретения избирательность в отношении RET-киназы по сравнению с KDR-киназой является по меньшей мере 100-кратной. В некоторых вариантах реализации изобретения избирательность в отношении RET-киназы по сравнению с KDR-киназой является по меньшей мере 150-кратной. В некоторых вариантах реализации изобретения избирательность в отношении RET-киназы по сравнению с KDR-киназой является по меньшей мере 400-кратной. Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что эффективное ингибирование KDR-киназы является обычной характеристикой среди мультикиназных ингибиторов (МКИ), которые нацелена на RET, и может быть источником дозолимитирующей токсичности, наблюдаемой при применении таких соединений.

[00749] В некоторых вариантах реализации изобретения ингибирование V804M было аналогичным наблюдаемому для RET дикого типа. Например, ингибирование V804M превышало ингибирование RET дикого типа в около 2 раз (например, около 5 раз, около 7 раз, около 10 раз) (т. е. соединения были одинаково эффективными против RET дикого типа и V804M). В некоторых вариантах реализации изобретения избирательность в отношении RET-киназы дикого типа или V804M по сравнению с другой киназой определяют в клеточном анализе (например, предложенном в данном документе клеточном анализе). В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в данном документе соединения демонстрируют избирательную цитотоксичность в отношении RET-мутантных клеток.

[00750] В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в данном

документе соединения демонстрируют проникновение в головной мозг и/или центральную нервную систему (ЦНС). Такие соединения способны проходить через гематоэнцефалический барьер и ингибировать RET-киназу в головном мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в данном документе соединения способны проходить через гематоэнцефалический барьер в терапевтически эффективном количестве. Например, лечение пациента с раком (например, RET-ассоциированным раком, таким как RET-ассоциированный рак головного мозга или ЦНС) может включать введение (например, пероральное введение) соединения пациенту. В некоторых таких вариантах реализации изобретения предложенные в данном документе соединения применимы для лечения первичной опухоли головного мозга или метастазов головного мозга.

[00751] В некоторых таких вариантах реализации изобретения соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты демонстрируют одно или более из высокой степени всасывания в ЖКТ, низкого выведения и низкого потенциала в отношении взаимодействия между лекарственными препаратами.

[00752] Соединения формулы I применимы для лечения заболеваний и нарушений, которые можно лечить ингибитором RET-киназы, таких как RET-ассоциированные заболевания и нарушения, например, пролиферативные нарушения, такие как раки, включая гематологические раки и солидные опухоли, а также желудочно-кишечные нарушения, такие как СРК.

[00753] В контексте данного документа термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, ослабление, полное или частичное, симптомов, связанных с заболеванием, или нарушением, или патологическим состоянием, снижение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, торможение или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или временное облегчение состояния заболевания (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (как частичную, так и полную), как выявляемые, так и невыявляемые. «Лечение» также означает продление времени жизни по сравнению с ожидаемым временем жизни в отсутствие лечения.

[00754] В контексте данного документа взаимозаменяемо употребляемые термины «субъект», «индивид» или «пациент» относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки,

свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых таких вариантах реализации изобретения пациент является человеком. В некоторых таких вариантах реализации изобретения субъект испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, подлежащего лечению и/или предотвращению. В некоторых таких вариантах реализации изобретения субъект был определен или диагностирован как имеющий рак с дисрегуляцией гена RET, RET-белка, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них (RET-ассоциированный рак) (например, по определению с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA анализа или набора). В некоторых таких вариантах реализации изобретения субъект имеет опухоль, положительную в отношении дисрегуляции гена RET, RET-белка, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них (например, по определению с помощью одобренного регуляторным органом анализа или набора). Субъект может быть субъектом с опухолью (-ями), положительной (-ыми) в отношении дисрегуляции гена RET, RET-белка, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них (например, определенной (-ыми) как положительная (-ые) с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA анализа или набора). Субъект может быть субъектом, опухоли которого характеризуются дисрегуляцией гена RET, RET-белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, при определении такой характеристики опухоли с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA анализа или набора). В некоторых таких вариантах реализации изобретения у субъекта предполагается наличие RET-ассоциированного рака. В некоторых таких вариантах реализации изобретения субъект имеет историю болезни, в которой указано, что субъект имеет опухоль, которая характеризуется дисрегуляцией гена RET, RET-белка, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них (и, необязательно, в истории болезни указано, что субъекта необходимо лечить любой из предложенных в данном документе композиций). В некоторых таких вариантах реализации изобретения пациент является педиатрическим пациентом.

[00755] В контексте данного документа термин «педиатрический пациент» относится к пациенту возрастом менее 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический» можно дополнительно разделить на различные субпопуляции, включая: новорожденных (с момента рождения и в течение первого месяца жизни); детей младшего возраста (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до

21 года (вплоть до, но не включая, двадцать второй день рождения)). 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 таких вариантах реализации изобретения возраст педиатрического пациента составляет от момента рождения и в течение 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 (вплоть до, но не включая, двадцать второй день рождения). В некоторых таких вариантах реализации изобретения возраст педиатрического пациента составляет от момента рождения и в течение 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 2 лет до менее чем семи 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 лет.

[00756] В определенных вариантах реализации изобретения соединения формулы I применимы для предотвращения заболеваний и нарушений, определенных в данном документе (например, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака). В контексте данного документа термин «предотвращение» означает предотвращение появления, повторного появления или распространения, полное или частичное, описанного в данном документе заболевания или патологического состояния или их симптома.

[00757] В контексте данного документа термин «RET-ассоциированное заболевание или нарушение» относится к заболеваниям или нарушениям, связанным или характеризующимся дисрегуляцией гена RET, RET-киназы (также называемой в данном документе белком RET-киназы), или их экспрессии, или их активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любыми описанными в данном документе типами дисрегуляции гена RET, RET-киназы, домена RET-киназы, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них). Неограничивающие примеры RET-ассоциированное заболевания или нарушения включают, например, рак и желудочно-кишечные нарушения, такие как синдром раздраженного кишечника (СРК).

[00758] В контексте данного документа термин «RET-ассоциированный рак» относится к ракам, связанным или характеризующимся дисрегуляцией гена RET, RET-киназы (также

называемой в данном документе белком RET-киназы), или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. Неограничивающие примеры RET-ассоциированных раков описаны в данном документе.

[00759] Выражение «дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, транслокации гена RET, которая приводит к экспрессии слитого белка, делеции в гене RET, которая приводит к экспрессии RET-белка, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RET дикого типа, мутации в гене RET, которая приводит к экспрессии RET-белка с одной или более точечными мутациями, или версии мРНК RET с альтернативным сплайсингом, которая приводит к получению RET-белка, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в RET-белке по сравнению с RET-белком дикого типа) или амплификации гена RET, которая приводит к сверхэкспрессии RET-белка, или аутокринной активности в результате сверхэкспрессии гена RET в клетке, которая приводит к патогенному повышению активности киназного домена RET-белка (например, конститутивно активного киназного домена RET-белка) в клетке. В качестве другого примера дисрегуляция гена RET, RET-белка или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию в гене RET, который кодирует RET-белок, который является конститутивно активным или характеризуется повышенной активностью по сравнению с белком, кодируемым геном RET, который не содержит мутацию. Например, дисрегуляция гена RET, RET-белка или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации гена или хромосомы, что приводит к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть RET, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т. е. не являющегося RET). В некоторых примерах дисрегуляция гена RET, RET-белка или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них может являться результатом генной транслокации одного гена RET с другим отличным от RET геном. Неограничивающие примеры слитых белков описаны в таблице 1. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы описаны в таблице 2. Дополнительные примеры мутаций в белке RET-киназы (например, точечных мутаций) представлены мутациями резистентности к ингибиторам RET. Неограничивающие примеры мутаций резистентности к ингибиторам RET описаны в таблицах 3 и 4.

[00760] Термин «дикий тип» или «дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту

(например, ген RET или мРНК RET) или белок (например, RET-белок), которые можно обнаружить у субъекта, не имеющего RET-ассоциированного заболевания, например, RET-ассоциированного рака (и, необязательно, также не подверженного повышенному риску развития RET-ассоциированного заболевания и/или не имеющего предположительного RET-ассоциированного заболевания), или можно обнаружить в клетке или ткани от субъекта, не имеющего RET-ассоциированного заболевания, например, RET-ассоциированного рака (и, необязательно, также не подверженного повышенному риску развития RET-ассоциированного заболевания и/или не имеющего предположительного RET-ассоциированного заболевания).

[00761] Термин «регуляторный орган» относится к государственному органу, одобряющему медицинское применение фармацевтических агентов в стране. Например, неограничивающим примером регуляторного органа является Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA).

[00762] В данном документе предложен способ лечения рака (например, RET-ассоциированного рака) у нуждающегося в таком лечении пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции. Например, в данном документе представлены способы лечения RET-ассоциированного рака, у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает а) обнаружение дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в образце от пациента; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одного или более слитых белков. Неограничивающие примеры слитых белков гена RET описаны в таблице 1. В некоторых вариантах реализации изобретения слитый белок представляет собой KIF5B-RET. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более точечных мутаций/вставок в белке RET-киназы. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы описаны в таблице 2. В некоторых вариантах реализации изобретения точечные мутации/вставки/делеции в белке RET-киназы выбраны из группы, состоящей из M918T, M918V, C634W, V804L и V804M.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I выбрано из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii) примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii) примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707; xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819.

[00763] В некоторых вариантах реализации любых из способов или применений, описанных в данном документе, рак (например, RET-ассоциированный рак) представляет собой гематологический рак. В некоторых вариантах реализации любых из способов или применений, описанных в данном документе, рак (например, RET-ассоциированный рак) представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах реализации любых из способов или применений, описанных в данном документе, рак (например, RET-ассоциированный рак) представляет собой рак легких (например, мелкоклеточный рак легких или немелкоклеточный рак легких), папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы, рефрактерный дифференцированный, аденокарциному легкого, карциному из клеток бронхиол легких, множественные эндокринные неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B соответственно), феохромоцитому, паращитовидную гиперплазию, рак молочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярную почечно-клеточную карциному, ганглионейроматоз желудочно-кишечной слизистой оболочки, воспалительную миофибробластную опухоль или рак шейки матки. В некоторых вариантах реализации любых из способов или применений, описанных в данном документе, рак (например, RET-ассоциированный рак) выбран из следующей группы: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоцитарный лейкоз (ОМЛ), рак у подростков, адренокортикальная карцинома, рак анального канала, рак аппендикса,

астроцитома, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, базальноклеточная карцинома, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак костей, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак груди, бронхиальная опухоль, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, карцинома неизвестной первичной локализации, опухоли сердца, рак шейки матки, детский рак, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные новообразования, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, рак желчного протока, протоковая карцинома in situ, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионейробластома, Саркома Юинга, экстракраниальная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, рак фаллопиевой трубы, фиброзная гистиоцитома костей, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечная карциноидная опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли (ЖКСО), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая болезнь, глиома, волосатоклеточная опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, печеночноклеточный рак, гистиоцитоз, лимфома Ходжкина, гипофарингиальный рак, интраокулярная меланома, опухоли из островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, саркома Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губ и полости рта, рак печени, рак легких, лимфома, макроглобулинемия, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, остеокарцинома, меланома, карцинома клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карцинома органов срединной линии, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественная миелома, миелопролиферативные новообразования, рак носовой полости и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легких, рак рта, рак полости рта, рак губ, рак ротоглотки, остеосаркома, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак придаточных пазух носа и носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоситома, рак гипофиза, новообразование из плазматических клеток, плевропульмональная бластома, беременность и рак груди, первичная лимфома центральной нервной системы, первичный рак брюшной полости, 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 мягких тканей, плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточный рак шеи, рак желудка, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимома и карцинома тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, карцинома неизвестной первичной локализации, рак уретры, рак матки, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса.

[00764] В некоторых вариантах реализации изобретения гематологический рак (например, гематологические раки, являющиеся RET-ассоциированными раками) выбран из группы, состоящей из лейкозов, лимфом (неходжкинской лимфомы), болезни Ходжкина (также называемой лимфомой Ходжкина) и миеломы, например, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), хронического нейтрофильного лейкоза (ХНЛ), острого недифференцированного лейкоза (ОНЛ), анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), пролимфоцитарного лейкоза (ПМЛ), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (ЮММЛ), взрослого Т-клеточного ОЛЛ, ОМЛ с трехлинейной миелодисплазией (смешанная линия ОМЛ/ТМД) лейкоза смешанного происхождения (ЛСП), миелодиспластических синдромов (МДС), миелопролиферативных нарушений (МПН) и множественной миеломы (ММ). Дополнительные примеры гематологических раков включают миелопролиферативные нарушения (МПН), такие как полицитемия вера (ПВ), эссенциальная тромбоцитопения (ЭТ) и первичный идиопатический миелофиброз (ИМФ/ИПФ/ПМФ). В одном варианте реализации изобретения гематологический рак (например, гематологический рак, являющийся RET-ассоциированным раком) представляет собой ОМЛ или ХММЛ.

[00765] В некоторых вариантах реализации изобретения рак (например, RET-ассоциированный рак) представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей (например, солидных опухолей, являющихся RET-ассоциированными раками) включают, например, рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы), рак легких (например, аденокарциному легкого, мелкоклеточный рак легких), рак поджелудочной железы, протоковую карциному поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, опухоли головы и шеи,

нейробластому и меланому. Смотрите, например, Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.

[00766] В некоторых вариантах реализации изобретения рак выбран из группы, состоящей из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рак, папиллярного почечно-клеточного рака, ганглионейроматоза желудочно-кишечной слизистой оболочки и рака шейки матки.

[00767] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент является человеком.

[00768] Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты также применимы для лечения RET-ассоциированного рака.

[00769] Соответственно, в данном документе также предложен способ лечения пациента, у которого диагностирован или который определен как имеющий RET-ассоциированный рак, например, любой из типовых RET-ассоциированных раков, описанных в данном документе, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции по определению данного документа.

[00770] Дисрегуляция RET-киназы, гена RET или их экспрессии, или их активности, или уровня любого (например, одного или более) из них может способствовать онкогенезу. Например, дисрегуляция RET-киназы, гена RET или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них может представлять собой транслокацию, сверхэкспрессию, активацию, амплификацию или мутацию RET-киназы, гена RET или домена RET-киназы. Транслокация может включать транслокации с участием домена RET-киназы, мутации могут включать мутации с участием сайта связывания лиганда RET, а амплификация может происходить с геном RET. Другие варианты дисрегуляции могут включать сплайс-варианты мРНК RET и аутокринную/паракринную сигнализацию RET, которые также могут способствовать онкогенезу.

[00771] В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает сверхэкспрессию RET-киназы дикого типа (например, приводящую к аутокринной

активации). В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, белка RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает сверхэкспрессию, активацию, амплификацию или мутацию в хромосомном сегменте, содержащем ген RET или его часть включая, например, часть киназного домена или часть, способную проявлять киназную активность.

[00772] В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, белка RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает одну или более хромосомных транслокаций или инверсий, приводящих к слиянию гена RET. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, белка RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них является результатом генетических транслокаций, в которых экспрессируемый белок представляет собой слитый белок, содержащий остатки не являющегося RET белка-партнера, и содержит минимум функционального домена RET-киназы.

[00773] Неограничивающие примеры белков слияния RET приведены в **таблице 1**.

[00774] Таблица 1. Типовые партнеры по слиянию RET и виды рака

Партнер по слиянию	**Неограничивающие типовые RET-ассоциированные раки**
BCR	Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)
CLIP1	Аденокарцинома
KIF5B	НМКРЛ, рак яичника, шпицоидные новообразования; аденокарцинома легкого[3, 4, 14, 28]; аденоплоскоклеточные карциномы[15]
CCDC6 (также называемый PTC1, D10S170 или H4)	НМКРЛ, рак толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы; аденокарциномы; аденокарцинома легкого; метастатический колоректальный рак[5]; аденоплоскоклеточные карциномы[15], рак молочной железы[30]

Партнер по слиянию	Неограничивающие типовые RET-ассоциированные раки
PTC1ex9 (новая перестройка CCDC6)	Метастатический папиллярный рак щитовидной железы[2]
NCOA4 (также называемый PTC3, ELE1 и RFG)	Папиллярный рак щитовидной железы[21], НМКРЛ, рак толстой кишки, рак слюнных желез, метастатический колоректальный рак[5]; аденокарцинома легкого[15]; аденоплоскоклеточные карциномы[15] диффузный склерозирующий вариант папиллярного рака щитовидной железы[16], рак молочной железы[30], ацинарно-клеточная карцинома[32], маммарный аналог секреторной карциномы[33]
TRIM33 (также называемый PTC7 и RFG7)	НМКРЛ, папиллярный рак щитовидной железы
ERC1 (также называемый ELKS)	Папиллярный рак щитовидной железы, рак молочной железы
FGFR1OP	ХММЛ, первичный миелофиброз со вторичным острым миелоидным лейкозом
MBD1 (также известный как PCM1)	Папиллярный рак щитовидной железы
RAB61P2	Папиллярный рак щитовидной железы
PRKAR1A (также называемый PTC2)	Папиллярный рак щитовидной железы
TRIM24 (также называемый PTC6)	Папиллярный рак щитовидной железы
KTN1 (также называемый PTC8)	Папиллярный рак щитовидной железы

Партнер по слиянию	Неограничивающие типовые RET-ассоциированные раки
GOLGA5 (также называемый PTC5)	Папиллярный рак щитовидной железы, шпицоидные новообразования
HOOK3	Папиллярный рак щитовидной железы
KIAA1468 (также называемый PTC9 и RFG9)	Папиллярный рак щитовидной железы, аденокарцинома легкого[8, 12]
TRIM27 (также называется 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 желудка[7]
CUX1	Аденокарцинома легкого
ACBD5	Папиллярная карцинома щитовидной железы
MYH13	Медуллярная карцинома щитовидной железы[1]
Неописанный	Воспалительная миофибробластическая опухоль[6]
PIBF1	Карцинома из клеток бронхиол легких[9]
KIAA1217 (также называемый SKT)	Папиллярный рак щитовидной железы[10, 13] Аденокарцинома легкого[14] НМКРЛ[14]
MPRIP	НМКРЛ[11]
HRH4-RET	Рак щитовидной железы и/или папиллярная карцинома щитовидной железы[17]

Партнер по слиянию	Неограничивающие типовые RET-ассоциированные раки
Ria-RET	Рак щитовидной железы и/или папиллярная карцинома щитовидной железы[17]
RFG8	Папиллярная карцинома щитовидной железы[18]
FOXP4	Аденокарцинома легкого[19]
MYH10	Инфантильный миофиброматоз[20]
HTIF1	Различные[22]
TIF1G	Различные[22]
H4L	Различные[22]
PTC4 (новая перестройка NCO4/ELE1)	Папиллярный рак щитовидной железы[23]
FRMD4A	НМКРЛ[24]
SQSTM1	Папиллярная карцинома щитовидной железы[25]
AFAP1L2	Папиллярная карцинома щитовидной железы[25]
AFAP1	НМКРЛ[31]
PPFIBP2	Папиллярная карцинома щитовидной железы[25]
EML4	Папиллярный рак щитовидной железы[26]
PARD3	НМКРЛ[27]
UVELD	Папиллярный рак щитовидной железы[29]
RASGEF1A	Рак молочной железы[30]
TEL	*In vitro*[34]
RUFY1	Колоректальный рак[35]
OLFM4	Рак тонкого кишечника[36]
UEVLD	Папиллярная карцинома щитовидной железы[37]
DLG5	Неанапластический рак щитовидной железы (НАЩЖ)[38]
RRBP1	Рак толстой кишки[39]

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

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

[3]ПатентСША № 9297011

[4]ПатентСША № 9216172

[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] Публикация заявки на патент США № 2015/0177246.

[8] Публикация заявки на патент США № 2015/0057335.

[9] Публикация заявки на патент Японии № 2015/109806A.

[10] Публикация заявки на патент Китая № 105255927A.

[11] Fang, et al. *Journal of Thoracic Oncology* 11.2 (2016): S21-S22.

[12] Публикация европейской патентной заявки № EP3037547A1.

[13] Lee et al., *Oncotarget*. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, опубликовано в электронном виде до печати, 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.

[17]ПубликацияпатентнойзаявкиPCT № WO 2016/141169.

[18] Klugbauer et al., *Cancer Res.*, 60(24):7028-32, 2000.

[19] Bastien et al., *Journal of Molecular Diagnostics*, 18(6):1027, Abstract Number: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.

[20] Rosenzweig et al., *Pediatr Blood Cancer*, doi:10.1002/pbc.26377,2016.

[21] Su et al., *PLoS One*, 11(111): e0165596, 2016.

[22]ПатентСША № 9487491.

[23] Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996.

[24] Velcheti et al., *J Thorac Oncol.*, 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.

[25] Iyama et al., *Thyroid*, doi: 10.1089/thy.2016.0673, 2017.

[26] Demeure et al., *World J Surg.*. 38(6):1296-305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3, 2014.

[27] Sabari et al., *Oncoscience*, Advance Publications,www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.

[28] Публикация заявки на патент США № 2017/0014413.

[29] Lu et al., *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.17412, [электронная публикация до печати], 2017.

[30] Hirshfield et al., *Cancer Research*, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number: P3-07-02. Meeting Info: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016.

[31] Morgensztern et al., *Journal of Thoracic Oncology*, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Abstract Number: P1.07-035, Meeting Info: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Vienna, Austria. 04 Dec 2016.

[32] Dogan et al., *Laboratory Investigation*, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Abstract Number: 1298, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

[33] Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017.

[34] Публикация патентной заявки PCT № WO 2017/146116.

[35] Публикация патентной заявки PCT № WO 2017/122815.

[36] Reeser et al., *J. Mol. Diagn.*, 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.

[37] Lu et al., *Oncotarget*, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.

[38] Ibrahimpasic et al., *Clin. Cancer Res.*, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.

[39] Kloosterman et al., *Cancer Res.*, 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

[00775] В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более делеций (например, делеции аминокислоты в позиции 4), вставок или точечных мутаций в RET-киназе. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие делеции одного или более остатков RET-киназы, приводящей к конститутивной активности домена RET-киназы.

[00776] В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к получению RET-киназы, которая имеет одну или больше аминокислотных замен, вставок или делеций по сравнению с RET-киназой дикого типа (смотрите, например, точечные мутации, перечисленные в **таблице 2**).

[00777] Таблица 2. Активирующие белок RET-киназы точечные мутации/вставки/делеции

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 2
Аминокислотная позиция 3
Аминокислотная позиция 4
Аминокислотная позиция 5

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 6
Аминокислотная позиция 7
Аминокислотная позиция 8
Аминокислотная позиция 11
Аминокислотная позиция 12
Аминокислотная позиция 13
Аминокислотная позиция 20
Аминокислотная позиция 32 (например, S32L)
Аминокислотная позиция 34 (например, D34S)
Аминокислотная позиция 40 (например, L40P)
Аминокислотная позиция 56 (например, L56M)[30]
Аминокислотная позиция 64 (например, P64L)
Аминокислотная позиция 67 (например, R67H)
Аминокислотная позиция 114 (например, R114H)
Аминокислотная позиция 136 (например, глутаминовая кислота на стоп-кодон)
Аминокислотная позиция 145 (например, V145G)
Аминокислотная позиция 180 (например, аргинин на стоп-кодон)
Аминокислотная позиция 200
Аминокислотная позиция 292 (например, V292M)
Аминокислотная позиция 294
Аминокислотная позиция 321 (например, G321R)
Аминокислотная позиция 330 (например, R330Q)
Аминокислотная позиция 338 (например, T338I)
Аминокислотная позиция 360 (например, R360W)
Аминокислотная позиция 373 (например, аланин на сдвиг рамки)
Аминокислотная позиция 393 (например, F393L)
Аминокислотная позиция 423 (например, G423R)[27]
Аминокислотная позиция 432
Аминокислотная позиция 446 (например, G446R)[28]
Δ аминокислотных остатков 505-506 (делеция внутри рамки считывания 6 пар оснований зародышевой линии в экзоне 7)[3]
Аминокислотная позиция 510 (например, A510V)
Аминокислотная позиция 511 (например, E511K)
Аминокислотная позиция 513 (например, G513D [7*]
Аминокислотная позиция 515 (например, C515S, C515W[4])
Аминокислотная позиция 525 (например, R525W)[7*]
Аминокислотная позиция 531 (например, C531R или дублирование 9 пар оснований[2])
Аминокислотная позиция 532 (например, дублирование)[2]
Аминокислотная позиция 533 (например, G533C,

Типовые точечные мутации RET
G533S)
Аминокислотная позиция 550 (например, G550E)
Аминокислотная позиция 591 (например, V591I)
Аминокислотная позиция 593 (например, G593E)
Аминокислотная позиция 595 (например, E595D и E595A)[18]
Аминокислотная позиция 600 (например, R600Q)
Аминокислотная позиция 602 (например, I602V)[6]
Аминокислотная позиция 603 (например, K603Q, K603E[2])
Аминокислотная позиция 606 (например, Y606C)
Аминокислотная позиция 609 (например, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C690C[32])
Аминокислотная позиция 611 (например, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Аминокислотная позиция 616 (например, E616Q)[23]
Аминокислотная позиция 618 (например, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Аминокислотная позиция 619 (например, F619F)
Аминокислотная позиция 620 (например, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Аминокислотная позиция 623 (например, E623K)
Аминокислотная позиция 624 (например, D624N)
Аминокислотная позиция 630 (например, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Аминокислотная позиция 631 (например, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Аминокислотная позиция 632 (например, E632K, E632G[5, 11])
Δ аминокислотных остатков 632-633 (делеция внутри рамки считывания 6 пар оснований зародышевой линии в экзоне 11)[9]
Аминокислотная позиция 633 (например, дублирование 9 пар оснований[2])
Аминокислотная позиция 634 (например, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A или C634T, или вставка ELCR[2], или дублирование 12 пар оснований[2]) (например, вызывающие МКЩЖ)
Аминокислотная позиция 635 (например, R635G)
Аминокислотная позиция 636 (например, T636P[2], T636M[4])
Аминокислотная позиция 640 (например, A640G)
Аминокислотная позиция 641 (например, A641S, A641T[8])
Аминокислотная позиция 648 (например, V648I)
Аминокислотная позиция 649 (например, S649L)[28]

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 664 (например, A664D)
Аминокислотная позиция 665 (например, H665Q)
Аминокислотная позиция 666 (например, K666E, K666M, K666N, K666R)
Аминокислотная позиция 675 (T675T, молчащая нуклеотидная замена)[18]
Аминокислотная позиция 686 (например, S686N)
Аминокислотная позиция 689 (например, S689T)[18]
Аминокислотная позиция 691 (например, G691S)
Аминокислотная позиция 694 (например, R694Q)
Аминокислотная позиция 700 (например, M700L)
Аминокислотная позиция 706 (например, V706M, V706A)
Аминокислотная позиция 713, сплайс-вариант (например, E713K)[6]
Аминокислотная позиция 732 (например, E732K)[20]
Аминокислотная позиция 736 (например, G736R)[6]
Аминокислотная позиция 748 (например, G748C)
Аминокислотная позиция 750 (например, A750P)
Аминокислотная позиция 765 (например, S765P)
Аминокислотная позиция 766 (например, P766S, P766M[6])
Аминокислотная позиция 768 (например, E768Q, E768D)
Аминокислотная позиция 769 (например, L769L)
Аминокислотная позиция 770 (например, R770Q)
Аминокислотная позиция 771 (например, D771N)
Аминокислотная позиция 777 (например, N777S)
Аминокислотная позиция 778 (например, V778I)
Аминокислотная позиция 781 (например, Q781R)
Аминокислотная позиция 788 (например, I788I[32])
Аминокислотная позиция 790 (например, L790F)
Аминокислотная позиция 791 (например, Y791F, Y791N[24])
Аминокислотная позиция 802
Аминокислотная позиция 804 (например, V804L[15, 16], V804M[15, 16], V804E[12]) (например, вызывающие МКЩЖ)
Аминокислотная позиция 805 (например, E805K)
Аминокислотная позиция 804/805 (например, V804M/E805K)[17]
Аминокислотная позиция 806 (например, Y806F, Y806S[12], Y806G, Y806C[2, 12, 14], Y806E[14], Y806H[12], Y806N[12], Y806Y[32])
Аминокислотная позиция 810 (например, G810R[12], G810S[12], G810A[13])

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 818 (например, E818K)
Аминокислотная позиция 819 (например, S819I)
Аминокислотная позиция 823 (например, G823E)
Аминокислотная позиция 826 (например, Y826M, Y826S)[10]
Аминокислотная позиция 833 (например, R833C)
Аминокислотная позиция 836 (например, S836S)[19]
Аминокислотная позиция 841 (например, P841L, P841P)
Аминокислотная позиция 843 (например, E843D)
Аминокислотная позиция 844 (например, R844W, R844Q, R844L)
Аминокислотная позиция 848 (например, M848T)
Аминокислотная позиция 852 (например, I852M)
Аминокислотная позиция 865 (например, L865V)[12]
Аминокислотная позиция 870 (например, L870F)[12]
Аминокислотная позиция 873 (например, R873W)
Аминокислотная позиция 876 (например, A876V)
Аминокислотная позиция 881 (например, L881V)
Аминокислотная позиция 882
Аминокислотная позиция 883 (например, A883F, A883S, A883T)
Аминокислотная позиция 884 (например, E884K)
Аминокислотная позиция 886 (например, R886W)
Аминокислотная позиция 891 (например, S891A, S891S[32])
Аминокислотная позиция 897 (например, R897Q)
Аминокислотная позиция 898 (например, D898V)
Аминокислотная позиция 900 (например, Y900F)[22]
Аминокислотная позиция 901 (например, E901K)
Аминокислотная позиция 904 (например, S904F, S904S, S904C[2])
Аминокислотная позиция 905 (например, Y905F)[22]
Аминокислотная позиция 907 (например, K907E, K907M)
Аминокислотная позиция 908 (например, R908K)
Аминокислотная позиция 911 (например, G911D)
Аминокислотная позиция 912 (например, R912P, R912Q)
Аминокислотная позиция 918 (например, M918T[2], M918V, M918L[6]) (например, вызывающие МКЩЖ)
Аминокислотная позиция 919 (например, A919V)
Аминокислотная позиция 921 (например, E921K)
Аминокислотная позиция 922 (например, S922P, S922Y)
Аминокислотная позиция 930 (например, T930M)

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 961 (например, F961L)
Аминокислотная позиция 972 (например, R972G)
Аминокислотная позиция 981 (например, Y981F)[22]
Аминокислотная позиция 982 (например, R982C)
Аминокислотная позиция 1009 (например, M1009V)
Аминокислотная позиция 1015 (например, Y1015F)[22]
Аминокислотная позиция 1017 (например, D1017N)
Аминокислотная позиция 1041 (например, V1041G)
Аминокислотная позиция 1064 (например, M1064T)
Аминокислотная позиция 1096 (например, Y1096F)[21]
RET+3[1]
(Делеция внутри рамки считывания в экзонах 6 и 11)[25]
(Делеция 3 п. о. внутри рамки считывания в экзоне 15)[26]
Нуклеотидная позиция 2136+2 (например, 2136+2T>G)[29]
(del632-636 ins6)[31]
Аминокислотные позиции 791 и 852 (например, Y791F + I852M)[31]
Аминокислотные позиции 634 и 852 (например, C634R+1852M)[31]

[1] Публикация заявки на патент США № 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 и G513D действуют в комбинации с S891A, усиливая онкогенную 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] Публикация патентной заявки PCT № WO 2016/127074.

[13] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Электронная

публикация до печати].

[14] Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

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

[16]ПатентСША № 8629135.

[17] Cranston, et al., *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.

[18] Kheiroddin et al., *Clin. Lab.* 62(5):871-6, 2016.

[19] Ceolin et al., PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.

[20] Nadezda et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[21] Liu et al., *J. Biol. Chem.*, 271(10): 5309-12, 1995.

[22] Kato et al., *Cancer Res.*, 62: 2414-22, 2002.

[23] Grey et al., *Endocrine Pathology*, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.

[24] De Almeida et al., *Endocrine Reviews*, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016.

[25] Vanden et al., *Annals of Oncology*, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016.

[26] Romei et al., *European Thyroid Journal* (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pp. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016-06 Sep 2016.

[27] Lee et al., *Oncotarget*, 8(4): 6579–6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.

[28] Zhang et al., *Laboratory Investigation*, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 209A. Abstract Number: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

[29] Borecka et al., *European Journal of Cancer*, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom.

[30] Corsello et al., *Endocrine Reviews*, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN-0322, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.

[31] Gazizova et al., *Endocrine Reviews*, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT-0304, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24,

2014.

[32] Sromek et al., *Endocr Pathol.*, doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

[00778] В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к получению RET-киназы, которая имеет одну или более аминокислотных замен, вставок или делеций по сравнению с RET-киназой дикого типа (смотрите, например, точечные мутации, перечисленные в **таблице 2a**).

[00779] Типовые активирующие белок RET-киназы точечные мутации/вставки/делеции

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 20
Аминокислотная позиция 32 (например, S32L)
Аминокислотная позиция 34 (например, D34S)
Аминокислотная позиция 40 (например, L40P)
Аминокислотная позиция 64 (например, P64L)
Аминокислотная позиция 67 (например, R67H)
Аминокислотная позиция 114 (например, R114H)
Аминокислотная позиция 145 (например, V145G)
Аминокислотная позиция 200
Аминокислотная позиция 292 (например, V292M)
Аминокислотная позиция 294
Аминокислотная позиция 321 (например, G321R)
Аминокислотная позиция 330 (например, R330Q)
Аминокислотная позиция 338 (например, T338I)
Аминокислотная позиция 360 (например, R360W)
Аминокислотная позиция 393 (например, F393L)
Аминокислотная позиция 432
Δ аминокислотных остатков 505-506 (делеция внутри рамки считывания 6 пар оснований зародышевой линии в экзоне 7)
Аминокислотная позиция 510 (например, A510V)
Аминокислотная позиция 511 (например, E511K)
Аминокислотная позиция 513 (например, G513D)
Аминокислотная позиция 515 (например, C515S, C515W[4])
Аминокислотная позиция 525 (например, R525W)
Аминокислотная позиция 531 (например, C531R или дублирование 9 пар оснований)
Аминокислотная позиция 532 (например, дублирование)

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 533 (например, G533C, G533S)
Аминокислотная позиция 550 (например, G550E)
Аминокислотная позиция 591 (например, V591I)
Аминокислотная позиция 593 (например, G593E)
Аминокислотная позиция 595 (например, E595D и E595A)
Аминокислотная позиция 600 (например, R600Q)
Аминокислотная позиция 602 (например, I602V)
Аминокислотная позиция 603 (например, K603Q, K603E)
Аминокислотная позиция 606 (например, Y606C)
Аминокислотная позиция 609 (например, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Аминокислотная позиция 611 (например, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Аминокислотная позиция 616 (например, E616Q)
Аминокислотная позиция 618 (например, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Аминокислотная позиция 620 (например, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Аминокислотная позиция 623 (например, E623K)
Аминокислотная позиция 624 (например, D624N)
Аминокислотная позиция 630 (например, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Аминокислотная позиция 631 (например, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Аминокислотная позиция 632 (например, E632K, E632G)
Δ аминокислотных остатков 632-633 (делеция внутри рамки считывания 6 пар оснований зародышевой линии в экзоне 11)
Аминокислотная позиция 633 (например, дублирование 9 пар оснований)
Аминокислотная позиция 634 (например, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A или C634T, или вставка ELCR2, или дублирование 12 пар оснований) (например, вызывающие МКЩЖ)
Аминокислотная позиция 635 (например, R635G)
Аминокислотная позиция 636 (например, T636P, T636M)
Аминокислотная позиция 640 (например, A640G)
Аминокислотная позиция 641 (например, A641S, A641T)
Аминокислотная позиция 648 (например, V648I)
Аминокислотная позиция 649 (например, S649L)

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 664 (например, A664D)
Аминокислотная позиция 665 (например, H665Q)
Аминокислотная позиция 666 (например, K666E, K666M, K666N, K666R)
Аминокислотная позиция 686 (например, S686N)
Аминокислотная позиция 689 (например, S689T)
Аминокислотная позиция 691 (например, G691S)
Аминокислотная позиция 694 (например, R694Q)
Аминокислотная позиция 700 (например, M700L)
Аминокислотная позиция 706 (например, V706M, V706A)
Аминокислотная позиция 713, сплайс-вариант (например, E713K)
Аминокислотная позиция 732 (например, E732K)
Аминокислотная позиция 736 (например, G736R)
Аминокислотная позиция 748 (например, G748C)
Аминокислотная позиция 750 (например, A750P)
Аминокислотная позиция 765 (например, S765P)
Аминокислотная позиция 766 (например, P766S, P766M)
Аминокислотная позиция 768 (например, E768Q, E768D)
Аминокислотная позиция 769 (например, L769L)
Аминокислотная позиция 770 (например, R770Q)
Аминокислотная позиция 771 (например, D771N)
Аминокислотная позиция 777 (например, N777S)
Аминокислотная позиция 778 (например, V778I)
Аминокислотная позиция 781 (например, Q781R)
Аминокислотная позиция 790 (например, L790F)
Аминокислотная позиция 791 (например, Y791F, Y791N)
Аминокислотная позиция 802
Аминокислотная позиция 804 (например, V804L, V804M, V804E) (например, вызывающие МКЩЖ)
Аминокислотная позиция 805 (например, E805K)
Аминокислотная позиция 804/805 (например, V804M/E805K)
Аминокислотная позиция 806 (например, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Аминокислотная позиция 810 (например, G810R, G810S, G810A)
Аминокислотная позиция 818 (например, E818K)
Аминокислотная позиция 819 (например, S819I)
Аминокислотная позиция 823 (например, G823E)
Аминокислотная позиция 826 (например, Y826M, Y826S)

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 833 (например, R833C)
Аминокислотная позиция 836 (например, S836S)
Аминокислотная позиция 841 (например, P841L, P841P)
Аминокислотная позиция 843 (например, E843D)
Аминокислотная позиция 844 (например, R844W, R844Q, R844L)
Аминокислотная позиция 848 (например, M848T)
Аминокислотная позиция 852 (например, I852M)
Аминокислотная позиция 865 (например, L865V)
Аминокислотная позиция 870 (например, L870F)
Аминокислотная позиция 873 (например, R873W)
Аминокислотная позиция 876 (например, A876V)
Аминокислотная позиция 881 (например, L881V)
Аминокислотная позиция 882
Аминокислотная позиция 883 (например, A883F, A883S, A883T)
Аминокислотная позиция 884 (например, E884K)
Аминокислотная позиция 886 (например, R886W)
Аминокислотная позиция 891 (например, S891A)
Аминокислотная позиция 897 (например, R897Q)
Аминокислотная позиция 898 (например, D898V)
Аминокислотная позиция 900 (например, Y900F)
Аминокислотная позиция 901 (например, E901K)
Аминокислотная позиция 904 (например, S904F, S904S, S904C)
Аминокислотная позиция 907 (например, K907E, K907M)
Аминокислотная позиция 908 (например, R908K)
Аминокислотная позиция 911 (например, G911D)
Аминокислотная позиция 912 (например, R912P, R912Q)
Аминокислотная позиция 918 (например, M918T, M918V, M918L) (например, вызывающие МКЩЖ)
Аминокислотная позиция 919 (например, A919V)
Аминокислотная позиция 921 (например, E921K)
Аминокислотная позиция 922 (например, S922P, S922Y)
Аминокислотная позиция 930 (например, T930M)
Аминокислотная позиция 961 (например, F961L)
Аминокислотная позиция 972 (например, R972G)
Аминокислотная позиция 982 (например, R982C)
Аминокислотная позиция 1009 (например, M1009V)
Аминокислотная позиция 1015 (например, Y1015F)
Аминокислотная позиция 1017 (например, D1017N)

Типовые точечные мутации RET
Аминокислотная позиция 1041 (например, V1041G)
Аминокислотная позиция 1064 (например, M1064T)
Аминокислотная позиция 1096 (например, Y1096F)
RET+3
(Делеция внутри рамки считывания в экзонах 6 и 11)
(Делеция 3 п. о. внутри рамки считывания в экзоне 15)

[00780] В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает сплайс-вариацию в мРНК RET, которая приводит к экспрессии белка, который является вариантом альтернативного сплайсинга RET с по меньшей мере одним удаленным остатком (по сравнению с RET-киназой дикого типа), что приводит к конститутивной активности домена RET-киназы.

[00781] «Ингибитор RET-киназы» по определению данного документа включает любое соединение, проявляющее активность ингибирования RET. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор RET-киназы является избирательным в отношении RET-киназы. Типовые ингибиторы RET-киназы могут демонстрировать активность ингибирования (IC_{50}) против RET-киназы, составляющую менее чем около 1000 нМ, менее чем около 500 нМ, менее чем около 200 нМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 25 нМ, менее чем около 10 нМ или менее чем около 1 нМ, согласно определению в описанном в данном документе анализе. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор RET-киназы может демонстрировать активность ингибирования (IC_{50}) против RET-киназы, составляющую менее чем около 25 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 5 нМ или менее чем около 1 нМ, согласно определению в предложенном в данном документе анализе.

[00782] В контексте данного документа «первый ингибитор RET-киназы» или «первый ингибитор RET» представляет собой ингибитор RET-киназы по определению данного документа, но который не содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по определению данного документа. В контексте данного документа «второй ингибитор RET-киназы» или «второй ингибитор RET» представляет собой ингибитор RET-киназы по определению данного документа, но который не содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват

по определению данного документа. Когда в способе, предложенном в настоящем документе, присутствуют как первый, так и второй ингибиторы RET, первый и второй ингибиторы RET-киназы различаются.

[00783] В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие по меньшей мере одной точечной мутации в гене RET, которая приводит к получению RET-киназы, которая имеет одну или более аминокислотных замен, или вставок, или делеций в гене RET, которые приводят к получению RET-киназы со вставкой или удалением одной или более аминокислот по сравнению с RET-киназой дикого типа. В некоторых случаях полученная в результате RET-киназа является более резистентной к ингибированию ее фосфотрансферазной активности одним или более первыми ингибиторами RET-киназы по сравнению с RET-киназой дикого типа или RET-киназой, не содержащей такую мутацию. Такие мутации, необязательно, не снижают чувствительность раковой клетки или опухоли, содержащей RET-киназу, к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом (например, по сравнению с раковой клеткой или опухолью, которая не содержит эту конкретную мутацию резистентности к ингибиторам RET). В таких вариантах реализации изобретения мутация резистентности к ингибиторам RET может приводить к получению киназы RET, которая имеет одно или несколько из повышенного $V_{макс}$, сниженной $K_м$ в отношении АТФ и повышенной $K_д$ в отношении первого ингибитора RET-киназы в присутствии первого ингибитора RET-киназы по сравнению с RET-киназой дикого типа или RET-киназой, не имеющей такой же мутации, в присутствии такого же первого ингибитора RET-киназы.

[00784] В других вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере наличие одной точечной мутации в гене RET, которая приводит к получению RET-киназы, которая имеет одну или более аминокислотных замен по сравнению с RET-киназой дикого типа и которая обладает повышенной резистентностью к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату по сравнению с RET-киназой дикого типа или RET-киназой, не содержащей такую мутацию. В таких вариантах реализации изобретения мутация резистентности к ингибиторам RET может приводить к получению RET-киназы, которая характеризуется одним или более из повышенного $V_{макс}$, сниженной $K_м$ и сниженной $K_д$ в присутствии соединения формулы I

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по сравнению с RET-киназой дикого типа или RET-киназой, не содержащей такую мутацию, в присутствии того же соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00785] Примеры мутаций резистентности к ингибиторам RET могут, например, включать точечные мутации, вставки или делеции в и вблизи сайта связывания АТФ в третичной структуре RET-киназы, включая, но не ограничиваясь этим, остаток-привратник, остатки P-петли, остатки в мотиве DFG или вблизи него и аминокислотные остатки фронта растворителя АТФ-кармана. Дополнительные примеры этих типов мутаций включают изменения в остатках, которые могут влиять на активность фермента и/или связывание лекарственного препарата, включая, но не ограничиваясь этим, остатки в петле активации, остатки, находящиеся вблизи или взаимодействующие с петлей активации, остатки, влияющие на конформацию активного или неактивного фермента, изменения, включая мутации, делеции и вставки в петле, переходящей в C-спираль и через C-спираль. Конкретные остатки или области остатков, которые могут быть изменены (и являются мутациями резистентности к ингибиторам RET), включают, но не ограничиваются ими, перечисленные в таблице 3 на основании последовательности человеческого RET-белка дикого типа (например, SEQ ID NO:1). Дополнительные примеры позиций мутаций резистентности к ингибиторам RET приведены в таблице 4. Изменения в этих остатках могут включать изменения одной или более аминокислот, вставки внутри последовательностей или фланкирующие их и делеции внутри последовательностей или фланкирующие их.

[00786] Типовая последовательность зрелого человеческого RET-белка (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ
HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP
GCARVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE
GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV TVYDEDDSAP TFPAGVDTAS
AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSD FQGPGAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA
QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTSAED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ
QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP
STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC
DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM
ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSELR
DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH
PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ

GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSLIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

[00787] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения формулы I и фармацевтически приемлемые соли и сольваты применимы при лечении пациентов, у которых происходит развитие раков с мутациями резистентности к ингибиторам RET (например, которые приводят к повышению резистентности к первому ингибитору RET, например, замена в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E, и/или одной или более мутациям резистентности к ингибиторам RET, перечисленным в таблицах 3 и 4), при дозировании в комбинации или в качестве дополнительной терапии к лечению существующими лекарственными препаратами (например, другими ингибиторами RET-киназы, например, первым и/или вторым ингибиторами RET-киназы). Примеры первого и второго ингибиторов RET-киназы описаны в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения первый или второй ингибиторы RET-киназы могут быть выбраны из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864.

[00788] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли и сольваты применимы для лечения рака, который определен как содержащий одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET (которые приводят к повышению резистентности к первому или второму ингибиторам RET, например замена в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E). Неограничивающие примеры мутаций резистентности к ингибиторам RET приведены в таблицах 3 и 4.

[00789] Таблица 3. Мутации резистентности к ингибиторам RET

Типовые мутации резистентности RET
Аминокислотная позиция 732 (например, E732K)[7]
Аминокислотная позиция 788 (например, I788N)[8]
Аминокислотная позиция 804 (например, V804M[1, 2], V804L[1, 2], V804E[6])
Аминокислотная позиция 804/805 (например, V804M/E805K)[3]
Аминокислотная позиция 806 (например, Y806C[4, 6], Y806E[4], Y806S[6], Y806H[6], Y806N[6])
Аминокислотная позиция 810 (например, G810A[5], G810R[6], G810S[6])
Аминокислотная позиция 865 (например, L865V[6])
Аминокислотная позиция 870 (например, L870F[6])

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

[2] Патент США № 8629135.

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

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

[5] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Электронная публикация до печати].

[6] Публикация патентной заявки PCT № WO 2016/127074.

[7] Nadezda et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[8] Plenker et al., *Sci. Transl. Med.*, 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

[00790] Таблица 4. Дополнительные типовые аминокислотные позиции мутаций резистентности к ингибиторам RET

Аминокислота и позиция RET	**Типовая мутация**	**Механистическое обоснование резистентности**
L730	P	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
G731	V	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
E732	K	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
G733	V	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
E734	K	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L760	M	Активный конформационный эффект
K761	E	Активный конформационный эффект
E762	K	Активный конформационный эффект
N763	D	Активный конформационный эффект
A764	V	Активный конформационный эффект
S765	N	Активный конформационный эффект
P766	A	Активный конформационный эффект

S767	C	Активный конформационный эффект
E768	K	Активный конформационный эффект
L779	M	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
I788	M	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
M868	R	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
K869	E	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L870	Q	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
V871	M	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
H872	R	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
R873	P	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
D874	Y	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L881	R	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L895	M	Активный конформационный эффект
S896	N	Активный конформационный эффект
R897	C	Активный конформационный эффект
D898	Y	Активный конформационный эффект
V899	G	Активный конформационный эффект
Y900	D	Активный конформационный эффект
E901	K	Активный конформационный эффект
E902	K	Активный конформационный эффект
D903	Y	Активный конформационный эффект
S904	C	Активный конформационный эффект

Y905	D	Активный конформационный эффект
V906	M	Активный конформационный эффект
K907	E	Активный конформационный эффект
R908	P	Активный конформационный эффект
S909	C	Активный конформационный эффект
Q910	R	Активный конформационный эффект
G911	C	Активный конформационный эффект
R912	P	Активный конформационный эффект

[00791] Онкогенная роль RET была впервые описана при папиллярной карциноме щитовидной железы (ПКЩЖ) (Grieco et al., *Cell*, 1990, 60, 557-63), которая возникает из фолликулярных клеток щитовидной железы и является наиболее распространенным злокачественным новообразованием щитовидной железы. Приблизительно 20-30% ПКЩЖ содержат соматические хромосомные перестройки (транслокации или инверсии), связывающие промотор и 5'-участки конститутивно экспрессируемых, неродственных генов с доменом RET-тирозинкиназы (Greco et al., Q. *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), стимулируя, таким образом, его эктопическую экспрессию в клетках щитовидной железы. На сегодняшний день было идентифицировано множество партнеров по слиянию, которые все имеют домен взаимодействия белок/белок, который индуцирует лиганд-независимую димеризацию RET и киназную активность (смотрите, например, таблицу 1). Роль перестроек RET-PTC в патогенезе ПКЩЖ была подтверждена у трансгенных мышей (Santoro et al., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). Недавно у около 2% пациентов с аденокарциномой легкого была выявлена 10,6 Мб перицентрическая инверсия в хромосоме 10, где картирован ген RET, генерирующая 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). Транскрипты слияний экспрессируются на высоком уровне, а получаемые в результате химерные белки содержат N-концевую часть области суперспирали KIF5B, которая опосредует гомодимеризацию, и весь домен RET-киназы. Ни один из RET-положительных пациентов не имеет других известных онкогенных изменений (таких как мутации EGFR или K-Ras, транслокация ALK), подтверждая возможность того, что слияние KIF5B-RET может быть драйверная мутацией при аденокарциноме легкого. Онкогенный потенциал

KIF5B-RET был подтвержден путем трансфекции гена слияния в культивируемые клеточные линии: аналогично тому, что наблюдали со слитыми белками RET-PTC, KIF5B-RET является конститутивно фосфорилированным и индуцирует трансформацию NIH-3T3 и IL-3-независимый рост клеток BA-F3. Однако у пациентов с аденокарциномой легкого были выявлены другие слитые RET-белки, такие как слитый белок CCDC6-RET, который, как было установлено, играет ключевую роль в пролиферации клеточной линии человеческой аденокарциномы легкого LC-2/ad (*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876). Было показано, что ингибиторы RET применимы при лечении рака легкого, содержащего перестройки RET (Drilon, A.E. et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8007)). Слитые RET-белки были также выявлены у пациентов с колоректальным раком (Song Eun-Kee, et al. *International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975).

[00792] Помимо перестроек последовательности RET, точечные мутации с приобретением функции протоонкогена RET также стимулируют онкогенные события, как показано в случая медуллярной карциномы щитовидной железы (МКЩЖ), которая развивается из клеток, вырабатывающих парафолликулярный кальцитонин (de Groot, et al., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Около 25% случаев МКЩЖ связаны с множественной эндокринной неоплазией типа 2 (МЭН2 или MEN2), группой наследственных раковых синдромов, поражающих нейроэндокринные органы, вызываемых активирующими точечными мутациями RET зародышевой линии. В подтипах МЭН2 (МЭН2А, МЭН2В и семейная МКЩЖ/СМКЩЖ) мутации гена RET демонстрируют сильную корреляцию фенотип-генотип, определяющую различную агрессивность МКЩЖ и клинические проявления заболевания. В синдроме МЭН2А мутации включают один из шести остатков цистеина (главным образом С634), расположенных в богатой цистеином внеклеточной области, что приводит к лиганд-независимой гомодимеризации и конститутивной активации RET. МКЩЖ развивается у пациентов в молодом возрасте (начало в 5-25 лет), а также могут развиться феохромоцитома (50%) и гиперпаратиреоз. МЭН2В в основном вызывается мутацией М918Т, которая находится в киназном домене. Эта мутация конститутивно активирует RET в мономерном состоянии и изменяет распознавание киназой субстрата. Синдром МЭН2В характеризуется ранним началом (< 1 года) и очень агрессивной формой МКЩЖ, феохромоцитомой (50% пациентов) и ганглионевромами. При СМКЩЖ единственным проявлением заболевания является МКЩЖ, обычно возникающая в зрелом возрасте. Было обнаружено много разных мутаций, охватывающих весь ген RET. Оставшиеся 75%

случаев МКЩЖ являются спорадическими, и около 50% из них характеризуются соматическими мутациями RET: наиболее частой мутацией является M918T, которая, как и в случае МЭН2В, связана с наиболее агрессивным фенотипом. Соматические точечные мутации RET также были описаны для других опухолей, таких как колоректальный рак (Wood et al., *Science*, 2007, 318, 1108-13) и мелкоклеточный рак легких (*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30).

[00793] Былообнаружено, чтосигнальныекомпоненты RET экспрессируютсявпервичных опухолях молочнойжелезыифункциональновзаимодействуютспутемрецептораэстрогена-сс вклеточных линиях опухолимолочнойжелезы (Boulay et al., *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), втовремякакэкспрессияиактивация RET лигандамисемейства GDNF могутиграть важнуюрольвпериневральнойинвазиираз личнымитипамираковых клеток (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).

[00794] RET такжеэкспрессируетсяв 30-70% случаевинвазивногоракамолочнойжелезы, причемэкспрессияотносительночащевстречаетсявопухолях, положительныхвотношениирецепторазстрогена (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).

[00795] Сообщалось о выявлении перестроек RET в подгруппе PDX (ксенотрансплантатов, полученных от пациентов), развившихся при колоректальном раке. Хотя частоту таких событий у пациентов с колоректальным раком еще предстоит определить, эти данные позволяют предположить роль RET как мишени при этом показании (Gozgit et al., AACR Annual Meeting 2014). Исследования показали, что промотор RET часто метилируется при колоректальном раке, а гетерозиготные миссенс-мутации, которые, по прогнозам, снижают экспрессию RET, выявляются в 5-10% случаев, что позволяет предположить, что RET может иметь некоторые признаки супрессора опухоли 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).

[00796] В настоящее время для возрастающего числа типов опухолей появляются данные, что они экспрессируют существенные уровни RET-киназы дикого типа, что может влиять на прогрессирование и распространение опухоли. RET экспрессируется в 50-65%

случаев карцином протоков поджелудочной железы, а экспрессия чаще встречается в метастатических опухолях и более низкодифференцированных опухолях (Ito, Y, et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., et al., *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664).

[00797] В новообразованиях гемопоэтических линий дифференцировки RET экспрессируется при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) с моноцитарной дифференцировкой, а также при ХММЛ (Gattei, V. et al., *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., et al., *Ann. Hematol*, 1998, 77, 207-210; Camos, M., *CancerRes.* 2006, 66, 6947-6954). Недавние исследования выявили редкие хромосомные перестройки, в которые вовлечен RET, у пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ). ХММЛ часто связан с перестройками нескольких тирозинкиназ, которые приводят к экспрессии химерных цитозольных онкопротеинов, которые приводят к активации путей RAS (Kohlmann, A., et al., *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). В случае RET генные слияния, которые связывают RET с BCR (BCR-RET) или с онкогенным партнером, рецептором фактора роста фибробластов 1 (FGFR1OP-RET), трансформировались в ранних гемопоэтических клетках-предшественниках и могли сдвигать созревание этих клеток в сторону моноцитарных путей, вероятно, посредством инициации RET-опосредованной сигнализации RAS (Ballerini, P., et al., *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389).

[00798] Также было показано, что экспрессия RET происходит в нескольких других типах опухолей, включая рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легких, меланому, почечно-клеточный рак и опухоли головы и шеи (Narita, N., et al., *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. 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).

[00799] При нейробластоме экспрессия и активация RET посредством GFL играют определенную роль в дифференцировке опухолевых клеток, потенциально взаимодействуя с другими рецепторами нейротрофического фактора, снижая регуляцию N-Myc, 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).

[00800] Известны многоцелевые ингибиторы, которые перекрестно реагируют с RET (Borrello, M.G., et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17(4), 403-419; Международные патентные заявки № WO 2014/141187, WO 2014/184069 и WO 2015/079251).

[00801] Соответственно, в данном документе предложены способы лечения пациента, у

которого диагностирован (или который определен как имеющий) рак, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В данном документе также предложены способы лечения пациента, который определен или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент, который был определен или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA теста или анализа для выявления дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в организме пациента или образце биопсии от пациента, или путем проведения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения тест или анализ предоставлены в виде набора. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак может представлять собой рак, который содержит одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

[00802] Также предложены способы лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающие: (a) определение, является ли рак у пациента RET-ассоциированным раком; и (b) если рак определен как RET-ассоциированный рак, введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты реализации этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET, второго соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или иммунотерапии). В некоторых вариантах реализации изобретения субъект ранее проходил лечение первым ингибитором RET или ранее проходил другую противораковую терапию, например, резекцию опухоли или лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации изобретения наличие у пациента RET-ассоциированного рака определяют, применяя одобренный регуляторным органом, например, одобренный FDA тест или анализ для выявления дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в организме пациента или в образце биопсии от пациента, или путем проведения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном

документе. В некоторых вариантах реализации изобретения тест или анализ предоставлены в виде набора. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак может представлять собой рак, который содержит одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

[00803] Также предложены способы лечения пациента, которые включают проведение анализа образца, полученного от пациента, для определения, характеризуется ли пациент дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, и введение (например, специфическое или избирательное введение) терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции пациенту, у которого выявлена дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. Некоторые варианты реализации этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET, второго соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или иммунотерапии). В некоторых вариантах реализации этих способов субъект ранее проходил лечение первым ингибитором RET или ранее проходил другую противораковую терапию, например, резекцию опухоли или лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент представляет собой пациента с подозрением наличия RET-ассоциированного рака, пациента с одним или более симптомами RET-ассоциированного рака или пациента с повышенным риском развития RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации изобретения в анализе используется секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или анализ FISH с разделением. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ представляет собой одобренный регуляторным органом анализ, например, одобренный FDA набор. Дополнительные неограничивающие методы анализа, которые можно использовать в этих способах, описаны в данном документе. Дополнительные методы анализа также известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

[00804] Также предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его фармацевтическая композиция для применения при лечении

RET-ассоциированного рака у пациента, который был определен или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак, посредством проведения анализа (например, in vitro анализа) образца, полученного от пациента, для определения, характеризуется ли пациент дисрегуляцией гена RET, RET-киназы, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, при этом наличие дисрегуляции гена RET, RET-киназы, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них указывает на то, что пациент имеет RET-ассоциированный рак. Также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для лечения RET-ассоциированного рака у пациента, который был определен или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак, посредством проведения анализа образца, полученного от пациента, для определения, характеризуется ли пациент дисрегуляцией гена RET, RET-киназы, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, при этом наличие дисрегуляции гена RET, RET-киназы, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них указывает на то, что пациент имеет RET-ассоциированный рак. Некоторые варианты реализации любого из описанных в данном документе способов или применений дополнительно включают запись истории болезни пациента (например, на машиночитаемом носителе), что у пациента определено наличие дисрегуляции гена RET, RET-киназы, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них посредством проведения анализа, и что ему следует вводить соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или его фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах реализации изобретения в анализе используется секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или анализ FISH с разделением. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ представляет собой одобренный регуляторным органом анализ, например, одобренный FDA набор. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

[00805] Также предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения при лечении рака у нуждающегося в этом пациента или у пациента, который был идентифицирован или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак. Также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для производства лекарственного

средства для лечения рака у пациента, который был идентифицирован или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак, например, RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения пациента определяют или диагностируют как имеющего RET-ассоциированный рак с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA, набора для определения дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в организме пациента или образце биопсии от пациента. Согласно данному документу RET-ассоциированный рак включает виды рака, описанные в данном документе и известные в данной области техники.

[00806] В некоторых вариантах реализации любого из описанных в данном документе способов или применений пациент был идентифицирован или диагностирован как имеющий рак с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из описанных в данном документе способов или применений пациент имеет опухоль, положительную в отношении дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из описанных в данном документе способов или применений пациент может быть пациентом с опухолью (опухолями), положительной (-ыми) в отношении дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из описанных в данном документе способов или применений пациент может быть пациентом, имеющим опухоли с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из описанных в данном документе способов или применений у пациента подозревается наличие RET-ассоциированного рака (например, рака, имеющего одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET). В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающие а) определение наличия дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в образце от пациента; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации

изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одного или более слитых белков. Неограничивающие примеры слитых белков гена RET описаны в таблице 1. В некоторых вариантах реализации изобретения слитый белок представляет собой KIF5B-RET. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы описаны в таблице 2. В некоторых вариантах реализации изобретения точечные мутации/вставки/делеции в белке RET-киназы выбраны из группы, состоящей из M918T, M918V, C634W, V804L и V804M. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. Неограничивающие примеры мутаций резистентности к ингибиторам RET описаны в таблицах 3 и 4. В некоторых вариантах реализации изобретения мутация резистентности к ингибиторам RET представляет собой V804M. В некоторых вариантах реализации изобретения наличие рака с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них определяется с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA анализа или набора. В некоторых вариантах реализации изобретения опухоль, которая является положительной в отношении дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, является опухолью, положительной в отношении одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения наличие опухоли с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них определяется с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA анализа или набора.

[00807] В некоторых вариантах реализации любого из описанных в данном документе способов или применений пациент имеет запись в истории болезни с указанием, что пациент имеет опухоль с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них (например, опухоль, имеющую одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET). В некоторых вариантах реализации изобретения запись в истории болезни указывает, что пациента следует лечить одним или более соединениями формулы I или их фармацевтически приемлемыми солями или

сольватами, или композициями, предложенными в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения рак с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них представляет собой рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения наличие рака с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них определяется с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA анализа или набора. В некоторых вариантах реализации изобретения опухоль, которая является положительной в отношении дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, является опухолью, положительной в отношении одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения наличие опухоли с дисрегуляцией гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них определяется с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA анализа или набора.

[00808] Также предложены способы лечения пациента, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, имеющему запись в истории болезни, которая указывает на то, что у пациента присутствует дисрегуляция гена RET, RET-киназы, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. Также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для производства лекарственного средства для лечения RET-ассоциированного рака у пациента, имеющего запись в истории болезни, которая указывает на то, что у пациента присутствует дисрегуляция гена RET, RET-киназы, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. Некоторые варианты реализации этих способов и применений могут дополнительно включать: этап проведения анализа образца, полученного от пациента, для определения, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, и запись информации в клиническом файле пациента (например, на машиночитаемом носителе) о том, что у пациента была выявлена дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ представляет собой in vitro анализ. Например, это анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ FISH с разделением. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ одобрен регуляторным органом,

например, это одобренный FDA набор. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

[00809] Также в данном документе предложен способ лечения субъекта. Способ включает проведение анализа образца, полученного от субъекта, для определения, имеет ли субъект дисрегуляцию гена RET, RET-белка или их экспрессии, или уровня любого из них. Способ также включает введение субъекту, который был определен как имеющий дисрегуляцию гена RET, RET-белка или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция в гене RET, белке RET-киназы или их экспрессии, или их активности представляет собой генную или хромосомную транслокацию, которая приводит к экспрессии слитого белка RET (например, любого из слитых белков RET, описанных в данном документе). В некоторых вариантах реализации изобретения продукт слияния RET может быть выбран из слияния KIF5B-RET и слияния CCDC6-RET. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция в гене RET, белке RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET (например, любую из одной или более описанных в данном документе точечных мутаций RET). Одна или более точечных мутаций в гене RET могут приводить, например, к трансляции RET-белка, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен: M918T, M918V, C634W, V804L и V804M. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция в гене RET, белке RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET (например, любую комбинацию из одной или более описанных в данном документе мутаций резистентности к ингибиторам RET). Некоторые варианты реализации этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET, второго соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или применение иммунотерапии).

[00810] В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в данном документе соединения демонстрируют проникновение в головной мозг и/или центральную нервную систему (ЦНС). Такие соединения способны проходить через

гематоэнцефалический барьер и ингибировать RET-киназу в головном мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в данном документе соединения способны проходить через гематоэнцефалический барьер в терапевтически эффективном количестве. Например, лечение пациента с раком (например, RET-ассоциированным раком, таким как RET-ассоциированный рак головного мозга или ЦНС) может включать введение (например, пероральное введение) соединения пациенту. В некоторых таких вариантах реализации изобретения предложенные в данном документе соединения применимы для лечения первичной опухоли головного мозга или метастазов головного мозга. Например, эти соединения можно применять при лечении одного или более из глиом, таких как глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома), астроцитом, олигодендроглиом, эпендимом и смешанных глиом, менингиом, медуллобластом, ганглиоглиом, шванном (неврилеммом) краниофарингиом (смотрите, например, опухоли, перечисленные в Louis, D.N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (June 2016)). В некоторых таких вариантах реализации изобретения опухоль головного мозга представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых таких вариантах реализации изобретения пациент ранее проходил лечение другим противораковым агентом, например, другим ингибитором RET (например, соединением, которое не является соединением общей формулы I) или мультикиназным ингибитором. В некоторых таких вариантах реализации изобретения опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга. В некоторых таких вариантах реализации изобретения пациент ранее проходил лечение другим противораковым агентом, например, другим ингибитором RET (например, соединением, которое не является соединением общей формулы I) или мультикиназным ингибитором.

[00811] Также предложены способы (например, in vitro методы) выбора варианта лечения для пациента, который был идентифицирован или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак. Некоторые варианты реализации изобретения могут дополнительно включать введение выбранного варианта лечения пациенту, который был идентифицирован или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак. Например, выбранный вариант лечения может включать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Некоторые варианты реализации изобретения могут дополнительно включать этап проведения анализа образца, полученного от пациента, для определения того, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их

активности, или уровня любого из них, и определение и диагностирование пациента с наличием дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них как имеющего RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент был идентифицирован или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA, набора для определения дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в организме пациента или образце биопсии от пациента. В некоторых вариантах реализации изобретения RET-ассоциированный рак представляет собой рак, описанный в данном документе или известный в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ представляет собой in vitro анализ. Например, это анализ, в котором применяется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ FISH с разделением. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ одобрен регуляторным органом, например, это одобренный FDA набор.

[00812] Также в данном документе предложены способы выбора варианта лечения для пациента, при этом способы включают этап проведения анализа образца, полученного от пациента, для определения того, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них (например, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET), и определение и диагностирование пациента с наличием дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них как имеющего RET-ассоциированный рак. Некоторые варианты реализации изобретения дополнительно включают введение выбранного варианта лечения пациенту, который был определен или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак. Например, выбранный вариант лечения может включать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, который был определен или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ представляет собой in vitro анализ. Например, это анализ, в котором применяется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ FISH с разделением. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ одобрен регуляторным органом, например, это одобренный FDA набор.

[00813] Также предложены способы отбора пациента для лечения, включающие отбор, определение или диагностирование пациента с RET-ассоциированным раком и отбор пациента для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения определение или диагностирование пациента как имеющего RET-ассоциированный рак может включать этап проведения анализа образца, полученного от пациента, для определения того, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, и определение и диагностирование пациента с наличием дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них как имеющего RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах реализации изобретения способ выбора варианта лечения можно использовать как часть клинического исследования, которое включает введение различных вариантов лечения RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации изобретения RET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ представляет собой in vitro анализ. Например, это анализ, в котором применяется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ FISH с разделением. В некоторых вариантах реализации изобретения анализ одобрен регуляторным органом, например, это одобренный FDA набор. В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

[00814] В некоторых вариантах реализации любого из описанных в данном документе способов или применений анализ, используемый для определения того, имеет ли пациент дисрегуляцию гена RET, или RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, с помощью образца от пациента, может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с разделением, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и ПЦР-амплификацию (например, ОТ-ПЦР и количественную ОТ-ПЦР в режиме реального времени). Как хорошо известно в данной области техники, анализ обычно проводят, например, по меньшей мере с одним меченым зондом на основе нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одним меченым антителом или его антигенсвязывающим

фрагментом. В анализе могут использоваться другие способы выявления, известные в данной области техники, для выявления дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровней любого из них (смотрите, например, ссылки, цитируемые в данном документе). В некоторых вариантах реализации изобретения дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения образец представляет собой биологический образец или образец биопсии (например, образец биопсии, заключенный в парафин) от пациента. В некоторых вариантах реализации изобретения пациентом является пациент с подозрением наличия RET-ассоциированного рака, пациент, имеющий один или более симптомов RET-ассоциированного рака, и/или пациент с повышенным риском развития RET-ассоциированного рака.

[00815] В области медицинской онкологии обычной практикой является применение комбинации различных форм лечения для лечения каждого пациента с раком. В медицинской онкологии другими компонентами таких совместных лечения или терапии в дополнение к композициям, предложенным в данном документе, могут быть, например, хирургическое вмешательство, лучевая терапия и применение химиотерапевтических агентов, таких как ингибиторы киназы, ингибиторы передачи сигнала и/или моноклональные антитела. Следовательно, соединения формулы I также можно применять в качестве адъювантов для лечения рака, то есть, их можно использовать в комбинации с одним или более дополнительными вариантами терапии или терапевтическими агентами, например химиотерапевтическим агентом, который имеет такой же или отличный механизм действия.

[00816] В некоторых вариантах реализации любых описанных в данном документе способов соединение формулы I (или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из одного или более дополнительных вариантов терапии или терапевтических (например, химиотерапевтических) агентов.

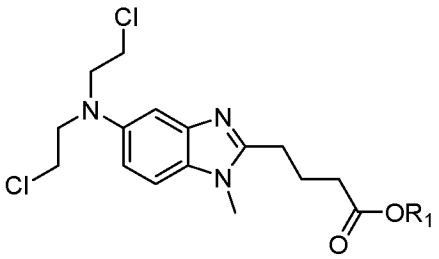
[00817] Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают: другие терапевтические агенты, нацеленные на RET (т. е. первый или второй ингибитор RET-киназы), терапевтические агенты, нацеленные на рецепторную тирозинкиназу, ингибиторы пути передачи сигналов, ингибиторы контрольных точек,

модуляторы пути апоптоза (например обатаклакс); цитотоксические химиотерапевтические средства, нацеленные на ангиогенез варианты терапии, иммунные агенты, включая иммунотерапию, и лучевую терапию.

[00818] В некоторых вариантах реализации изобретения другое нацеленное на RET лекарственное средство представляет собой мультикиназный ингибитор, проявляющий RET-ингибирующую активность. В некоторых вариантах реализации изобретения другой нацеленный на RET терапевтический ингибитор является избирательным в отношении RET-киназы. Типовые ингибиторы RET-киназы могут демонстрировать активность ингибирования (IC_{50}) против RET-киназы, составляющую менее чем около 1000 нМ, менее чем около 500 нМ, менее чем около 200 нМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 25 нМ, менее чем около 10 нМ или менее чем около 1 нМ, согласно определению в описанном в данном документе анализе. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибиторы RET-киназы могут демонстрировать активность ингибирования (IC_{50}) против RET-киназы, составляющую менее чем около 25 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 5 нМ или менее чем около 1 нМ, согласно определению в предложенном в данном документе анализе.

[00819] Неограничивающие примеры нацеленных на RET 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-изопропилфенил)-N-этил-4-[4-(морфолинометил)фенил]изоксазол-3-карбоксамид), BLU6864, BLU-667, DCC-2157, GSK3179106, NVP-AST487 (1-[4-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]-3-[4-[6-(метиламино)пиримидин-4-ил]оксифенил]мочевину), PZ-1, RPI-1 (1,3-дигидро-5,6-диметокси-3-[(4-гидроксифенил)метилен]-H-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)мочевину), SPP86 (1-изопропил-3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин) и TG101209(N-(1,1-диметилэтил)-3 -[[5-метил-2-[[4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]амино]-4-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид).

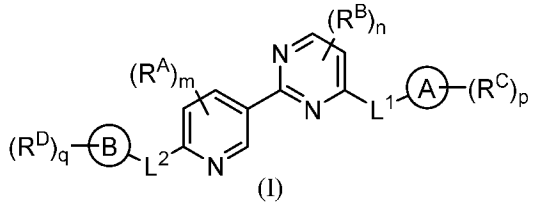
[00820] Дополнительные примеры других ингибиторов RET-киназы включают описанные в патентах США № 9150517 и 9149464 и международной публикации WO №2014075035, которые все включены в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения другой ингибитор RET представляет собой соединение формулы I:



I

где R_1 представляет собой C_6-C_{24} алкил или полиэтиленгликоль; или его фармацевтически приемлемую форму соли. В некоторых вариантах осуществления другим ингибитором RET является додециловый эфир 4-{5-[бис-(хлорэтил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-2-ил}масляной кислоты.

[00821] Дополнительные примеры других ингибиторов RET-киназы включают описанные в международной публикации WO № 2016127074, которая включена данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления другой ингибитор RET представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, причем:



(I)

где кольца A и B каждое независимо выбраны из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклила;

каждый L^1 и L^2 независимо выбраны из связи, -(C1-C6 алкилен)-, -(C2-C6алкенилен)-, -(C2-C6 алкинилен)-, -(C1-C6 галогеналкилен)-, -(C1-C6 гетероалкилен)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -$S(O)_2$-, -$N(R^1)$-, -O-(C1-C6 алкилен)-, -(C1-C6 алкилен)-O-, -$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)$N(R^1)$-, -(C1-C6 алкилен)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-(C1-C6 алкилен)-, -$N(R^1)$-C(O)-(C1-C6 алкилен)-, -(C1-C6 алкилен)-$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)-$N(R^1)$-(C1-C6 алкилен)-, -(C1-C6 алкилен)-C(O)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-, -$S(O)_2$-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-(C1-C6 алкилен)-, и-$S(O)_2$-$N(R^1)$-(C1-C6 алкилен)-; где каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, галогеналкилен и гетероалкилен независимо замещены 0-5 R';

каждый R^A и R^B независимо выбран из C1 -C6 алкила, C1 -C6 алкокси, галогена, C1 -C6 галогеналкила, C1 -C6 гидроксиалкила, C1 -C6 гетероалкила и -N (R^1) (R^1); где каждый алкил, алкокси, галогеналкил, гидроксиалкил и гидроксиалкил независимо замещены 0-5 Ra;

каждый R^C и R^D независимо выбран из C1-C6 алкила, C2-C6 алкенила, C2-C6

алкинила, C1-C6 алкокси, галогена, C1-C6 гетероалкила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 гидроксиалкила, циклоалкила, арила, гетероарил, арилокси, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, нитро, циано, -C(O)R^1, -OC(O)R^1, -C(O)OR^1,-(C1-C6 алкилен)-C(O)R^1, -SR ^{1}, -S $(O)_2R^1$, -$S(O)_2$-N(R^1) (R^1), -(C1-C6 алкилен)-$S(O)_2$ R^1,-(C1 -C6 алкилен)-$S(O)_2$ -N (R^1) (R^1), -N(R^1)(R^1)-C (O)-N (R^1) (R^1)-N (R^1)-C (O)R^1, -N(R^1)-C(O)OR ^{1},-(C1-C6 алкилен)-N (R^1)-C(O)R^1, -N (R^1)$S(O)_2R^1$ и -P(O)(R^1)(R^1); где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гетероалкила, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, аралкила, гетероциклила и гетероциклилалкила независимо замещен 0-5 R^a; или 2 R^C или 2 R^D вместе с атомом (ами) углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, независимо замещенное 0-5 R^a;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, гидроксила, галогена, тиола, C1-C6 алкила, C1-C6 тиоалкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 гидроксиалкила, C1-C6 гетероалкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила, где каждый из алкила, тиоалкила, алкокси, галогеналкила, гидроксиалкила, гетероалкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила независимо замещен 0-5 R^b, или 2 R^1 вместе с атомом (ами) углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, независимо замещенное 0-5 R^b;

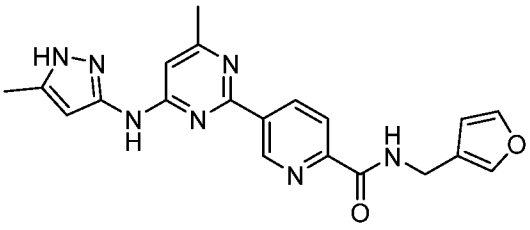
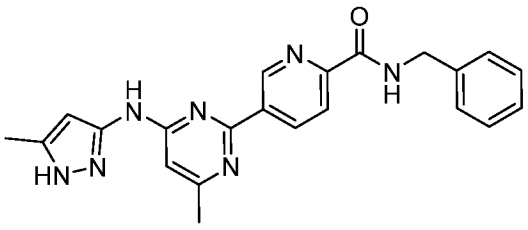
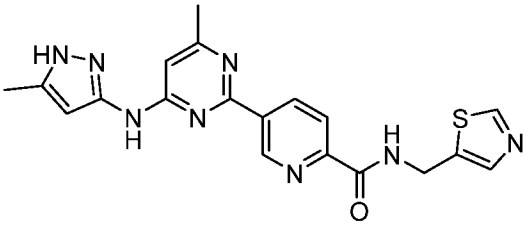
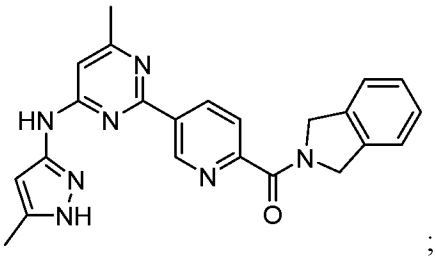
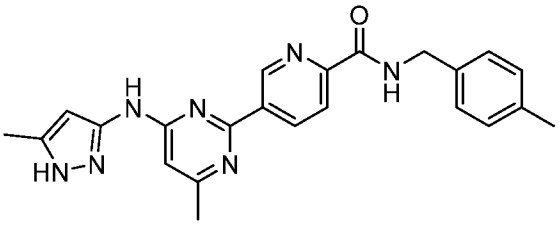
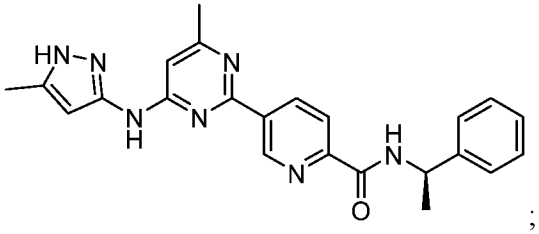
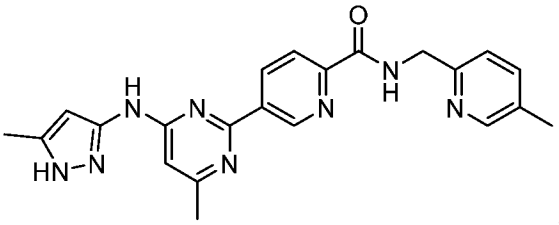
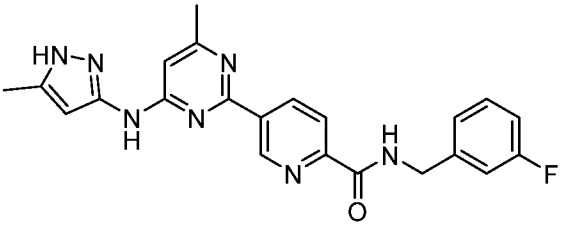
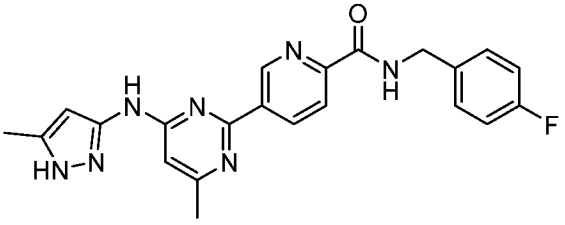
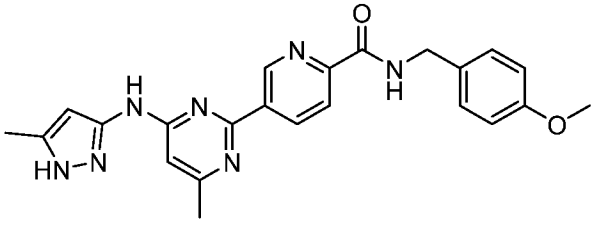
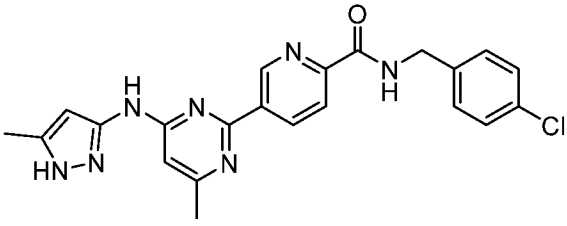
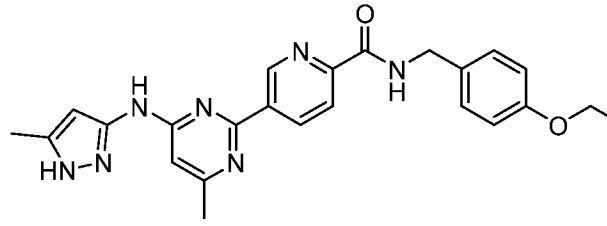
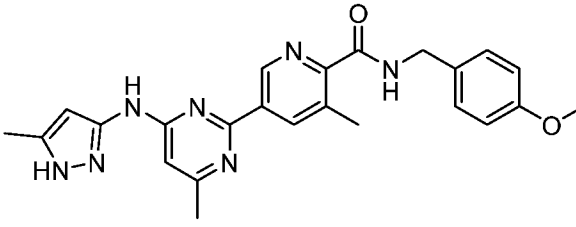
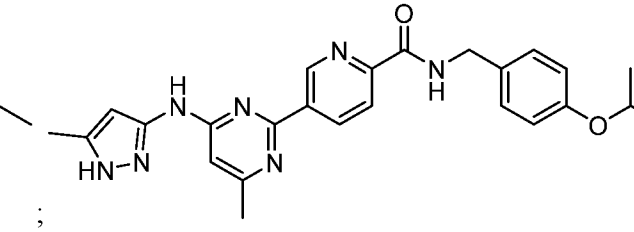
каждый R^a и R^b независимо представляет собой C1-C6 алкил, галоген, гидроксил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 гетероалкил, C1-C6 гидроксиалкил, C1-C6 алкокси, циклоалкил, гетероциклил или циано, где каждый из алкила, галогеналкила, гетероалкил, гидроксиалкила, алкокси, циклоалкила и гетероциклила независимо замещены 0-5 R ='

каждый R'представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 гетероалкил, галоген, гидроксил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 гидроксиалкил, циклоалкил или циано; или 2 R' вместе с атомом (ами), к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

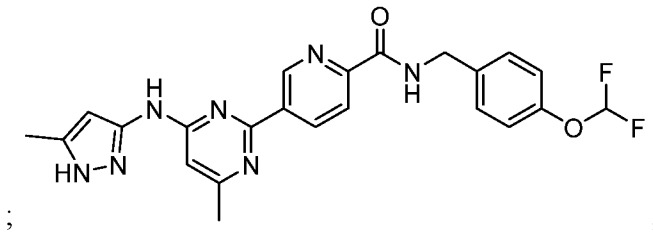
m равно 0, 1, 2 или 3;

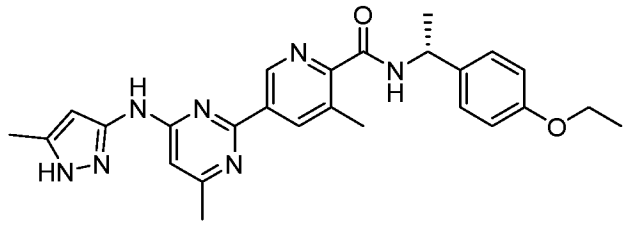
n равно 0, 1 или 2; и

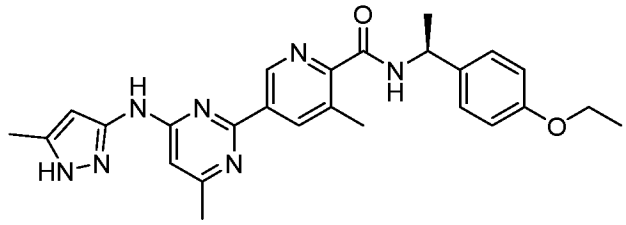
p и q каждый независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4. Например, ингибитор RET может быть выбран из группы, состоящей из:

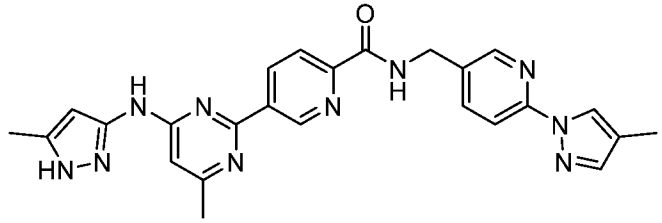

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

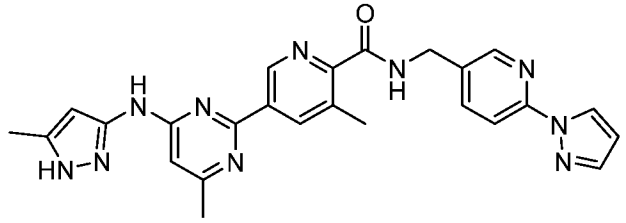
;

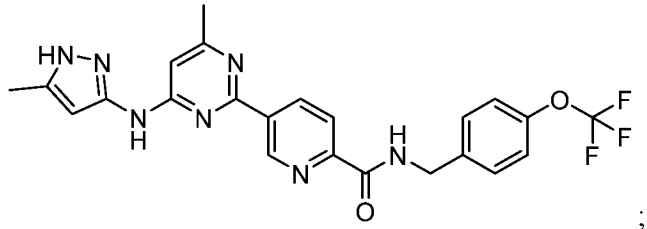

;

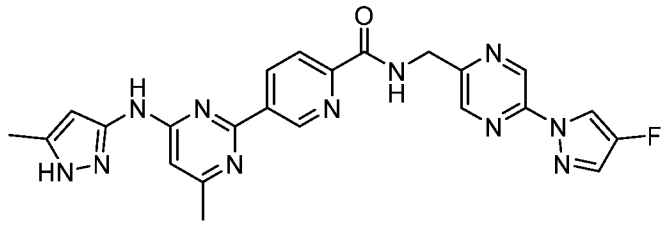

;

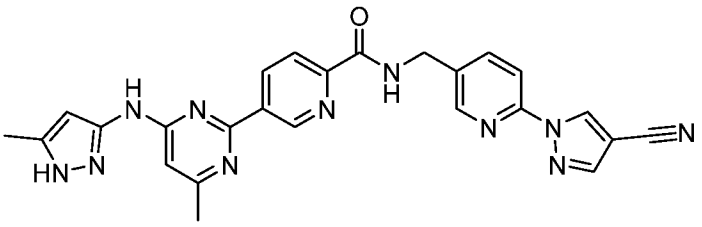

;


;

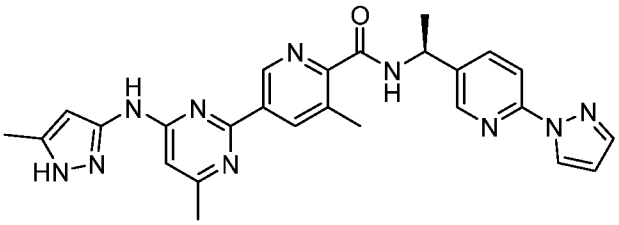

;


;

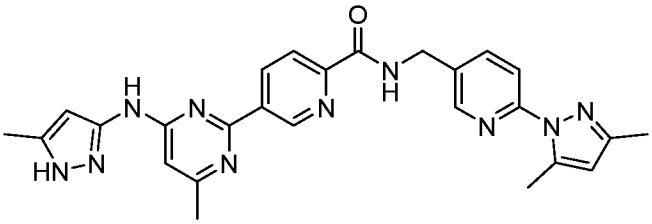

;



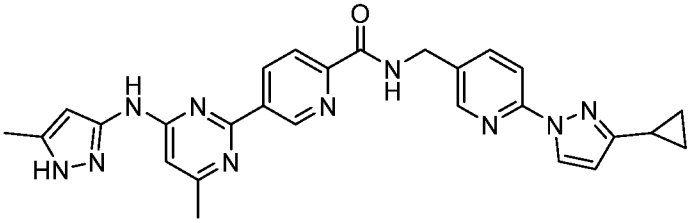
;



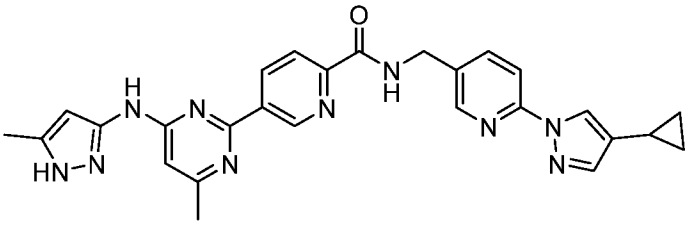
;



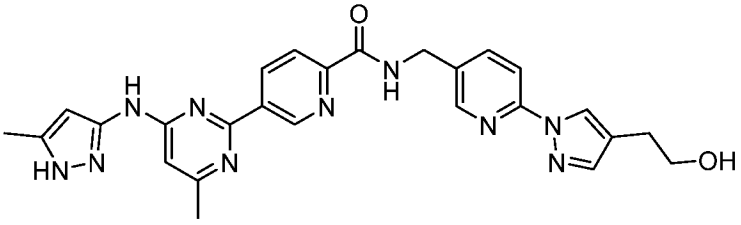
; ;



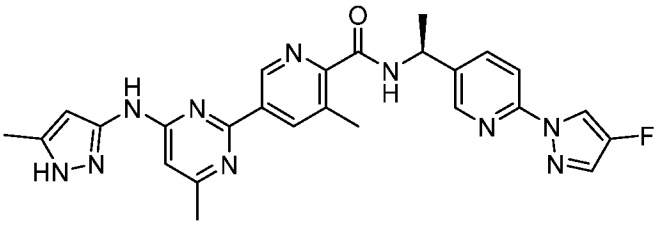
;



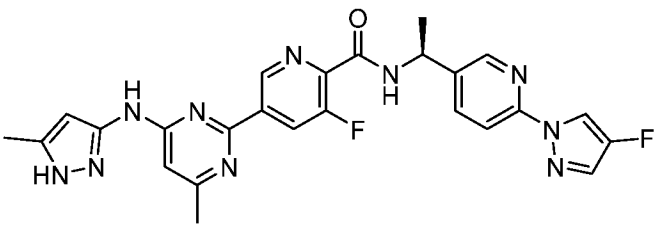
;

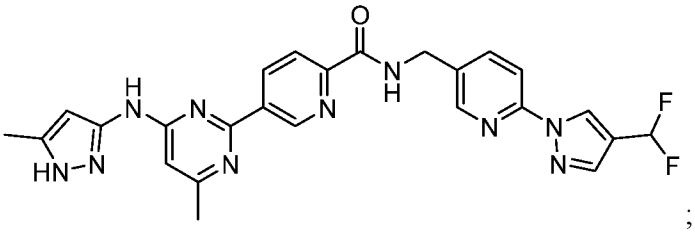


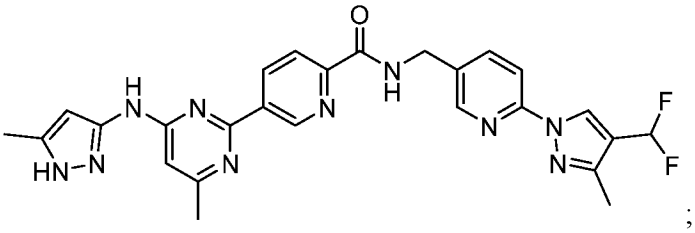
;

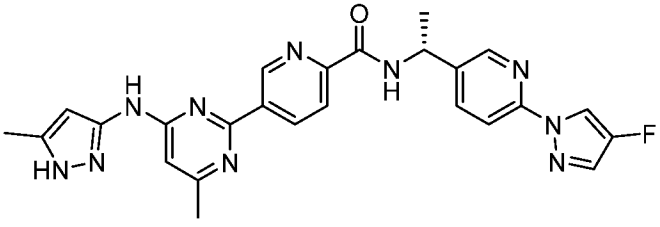


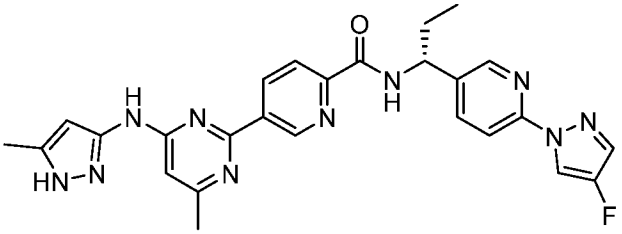
;


;

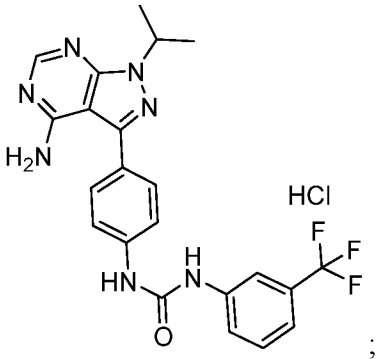

;


;


;


; и, или их фармацевтически приемлемой соли.

[00822] В некоторых вариантах осуществления ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: ABT-348 (N-[4-[4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-c]пиридин-3-ил]фенил]-N'-(3-фторфенил)мочевины); AD-57, который имеет структуру:



; AD-80 (1-(4-(4-амино-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил) фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевины); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил) фенил) карбамоил)-2-метилфенил)-5-(тиофен- 2-ил)никотинамида); Амуватиниба (MP470) (N-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-4-(бензофуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карботиоамида); BPR1J373 (производное 5-фенилтиазол-2-иламинпириминида); CLM3; дорамапимода (BIRB-796) (1-(3-(трет-бутил)-1-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-(2-морфолиноэтокси)нафталин-1-ил)мочевины); DS-5010; фамитиниба (5-[2-(диэтиламино)этил]-2-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-3-метил-6,7-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она); федратиниба (SAR 302503, TG101348) (N-(трет-бутил)-3-((5-метил-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензолсульфонамида); GSK3179106; GSK3352589; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)винил)-N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метилбензамида); NVP-BBT594 (5-((6-ацетамидопиримидин-4-ил)окси)-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)индолин-1-карбоксамида); PP2 (4-амино-5-(4-хлорфенил)-7-(диметилэтил)пиразоло[3,4-d]пиримидин); PP242 (2-(4-амино-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-1H-индол-5-ол); квизартиниба (AC220) (1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-(7-(2-морфолиноэтокси)) бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)фенил)мочевины); семаксаниба (SU5416, ингибиторкиназы VEGFR2 III) ((Z)-3-((3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен) индолин-2-она); SU4984 (3-[4-(1-формилпиперазин-4-ил)бензилиденил]-2-индолинона); витаферинA ((4β, 5β, 6β,22R)-4,27-дигидрокси-5,6:22,26-диэпоксиэргоста-2,24-диен-1,26-диона); XL-999 ((Z)-5-((1-этилпиперидин-4-ил)амино)-3-((3-фторфенил)(5-метил-1H-имидазол-2-ил)метилен)индолин-2-она); XMD15-44 (N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-3-(пиридин-3-илэтинил)бензамида); Y078-DM1 (конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из антитела RET(Y078), связанного с производным цитотоксического агента майтанзина); и Y078-DM1 (конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из антитела RET(Y078), связанного с производным

цитотоксического агента майтанзина).

[00823] Дополнительные примеры ингибиторов RET включают: N-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N'-{4'-[(2"-бензамидо)пиридин-4'-иламино]фенил}мочевину; 1-изопропил-3-(фенилэтинили)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин; 3-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилфенол; N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)фенил)ацетамид; N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илокси)фенил)ацетамид; 2-амино-6-{[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]сульфанил} -4-(3-тиенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил; и 3-арилуреидобензилиден-индолин-2-оны.

[00824] Еще другие терапевтические агенты включают ингибиторы RET, такие как те, которые описаны, например, в патентах США № 7,504,509; 8,012,966; 8,299,057; 8,399,442; 8,067,434; 8,629,135; 8,895,744; 8,937,071; 9,006,256; и 9,035,063; Публикации США № 2015/0272958; 2015/0238477; 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; Международной публикации № WO 2017/043550; WO 2017/026718; WO 2016/037578; WO 2016/038519; WO 2016/038552; 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 *J. Med.Chem.* 2012, 55 (10), 4872-4876, и все они включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[00825] Неограничивающие примеры лекарственных средств, нацеленных на рецепторную тирозинкиназу (например, 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-1H-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 лекарственные средства, нацеленные на Trk, включают средства, описанные в патентах США № 8450322; 8513263; 8933084; 8791123; 8946226;8450322; 8299057; и 8912194; патентных публикациях США № 2016/0137654; 2015/0166564;2015/0051222; 2015/0283132; и 2015/0306086; международных патентных публикациях 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, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00826] Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно найти в патенте США № 8637516, международной публикации № WO 2012/034091, патенте США № 9102671, международной публикации № WO 2012/116217, публикации США № 2010/0297115, международной публикации № WO 2009/053442, патенте США № 8642035, международной публикации № WO 2009092049, патенте США № 8691221, международной публикации № WO 2006131952, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Типичные ингибиторы Trk включают GNF-4256, описанный в публикациях *Cancer Chemother. Pharmacol.* 75 (1):131-141, 2015; и GNF-5837 (N-[3-[[2,3-дигидро-2-оксо-3-(1H-пиррол-2-илметилен)-1H-индол-6-ил]амино]-4-метилфенил]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]мочевина), описанный в *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012, (каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

[00827] Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают расткрытые в патентной публикации США № 2010/0152219, патенте США № 8114989 и международной патентной публикации № WO 2006/123113, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Примеры ингибиторов Trk включают AZ623, описанный в публикациях *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, описанный в *Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015; AZ64, описанный в *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 *Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009; и AZD7451; каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00828] Ингибитор Trk может включать ингибиторы, описанные в патентах США № 7615383; 7384632; 6153189; 6027927; 6025166; 5910574; 5877016; и 5844092, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00829] Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают CEP-751, описанный в *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997; CT327, описанный в *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015; соединения, описанные в международной патентной публикации № WO 2012/034095; соединения, описанные в патенте США № 8673347 и международной публикации № WO

2007/022999; соединения, описанные в патенте США № 8338417; соединения, описанные в международной публикации № WO 2016/027754; соединения, описанные в патенте США № 9242977; соединения, описанные в патентной публикации США № 2016/0000783; сунитиниб (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден) метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид), как описано в *PLoS One* 9:e95628, 2014; соединения, описанные в международной патентной публикации № WO 2011/133637; соединения, описанные в патенте США № 8637256; соединения, описанные в *Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014; соединения, описанные в *Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009; (R)-2-фенилпирролидин-замещенные имидазопиридазины, например, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)пиперидин-4-ол, как описано в ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015; GTx-186 и другие, как описано в *PLoS One* 8 (12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9α, 10β, 12α))-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]бензодиазоцин-1-он), как описано в *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010; 4-аминопиразолилпиримидины, например, AZ-23 (((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин), как описано в *JJ. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008; PHA-739358 (данузертиб), как описано в *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-c]карбазол-12-пропаннитрил), как описано в *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-метилиндол-3-ил)метилиден]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он), как описано в *IJAE* 115:117, 2010; милциклиб (PHA-848125AC), описанный в *J. Carcinog.* 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-циано-2-пропентиоамид); альтиратиниб (N-(4-((2-(циклопропанкарбоксамидо)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-метанодибензо[b,h]циклоокта[jkl]циклопент[e]-индацен-13(6H)-он); доватиниб (4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-он моно-2-гидроксипропаноат 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 (гидрат 4-[4-({[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-

карбоксамида); и BCP-902A; каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00830] Способность ингибитора Trk действовать в качестве ингибитора TrkA, TrkB и/или Trk C может быть проверена с использованием анализов, описанных в примерах A и B в патенте США № 8513263, который включен данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00831] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы пути передачи сигнала включают ингибиторы пути Ras-Raf-MEK-ERK (например, биниметиниб, селеметиниб, энкорафиниб, сорафениб, траметиниб и вемурафениб), ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамицин, перифозин, темсиролимус) 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 (5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензолсульфонамид).

[00832] Неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек включают ипилимумаб, тремелимумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 и пембролизумаб.

[00833] В некоторых вариантах реализации изобретения цитотоксические химиотерапевтические средства выбраны из триоксида мышьяка, блеомицина, кабазитаксела, капецитабина, карбоплатина, цисплатина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, даунорубицина, доцетаксела, доксорубицина, этопозида, фторурацила, гемцитабина, иринотекана, ломустина, метотрексата, митомицина C, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, темозоломида и винкристина.

[00834] Неограничивающие примеры направленных на ангиогенез вариантов терапии включают афлиберцепт и бевацизумаб.

[00835] Термин «иммунотерапия» относится к агенту, который модулирует иммунную систему. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия может повышать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых

вариантах реализации изобретения иммунотерапия может снижать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия может задействовать иммунную клетку и/или повышать ее активность.

[00836] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой клеточную иммунотерапию (например, адоптивную Т-клеточную терапию, терапию дендритными клетками, терапию естественными клетками-киллерами). В некоторых вариантах реализации изобретения клеточная иммунотерапия представляет собой sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). В некоторых вариантах реализации изобретения клеточная иммунотерапия включает клетки, которые экспрессируют рецептор химерного антигена (CAR). В некоторых вариантах реализации изобретения клеточная иммунотерапия представляет собой терапию клетками CAR-T. В некоторых вариантах реализации изобретения клеточная терапия CAR-T представляет собой tisagenlecleucel (Kymriah™).

[00837] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой терапию на основе антителам (например, моноклональных антител, конъюгированных антител). В некоторых вариантах реализации изобретения терапия на основе антител представляет собой применение бевацизумаба (мвасти™, авастин®), трастузумаба (герцептин®), авелумаба (бавенцио®), ритуксимаба (мабтера™, ритуксан®), эдреколомаба (панорекс), даратумуаба (дарзалекс®), оларатумаба (лартруво™), офатумумаба (арзерра®), алемтузумаба (кампат®), цетуксимаба (эрбитукс®), ореговомаба, пембролизумаба (кейтруда®), динутиксимаба (унитуксин®), обинутузумаба (газива®), тремелимумаба (CP-675,206), рамуцирумаба (цирамза®), ублитуксимаба (TG-1101), панитумумаба (вектибикс®), элотузумаба (эмплициты™), авелумаба (бавенцио®), неситумумаба (портрацца™), цирмутузумаба (UC-961), ибритумомаба (зевалин®), изатуксимаба (SAR650984), нимотузумаба, фрезолимумаба (GC1008), лирилумаба (INN), могамулизумаба (потелигео®), фиклатузумаба (AV-299), деносумаба (X-гева®), ганитумаба, урелиумаба, пидилизумаба или аматуксимаба.

[00838] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой применение конъюгата антитело-лекарственный препарат. В некоторых вариантах реализации изобретения конъюгат антитело-лекарственный препарат представляет собой гемтузумаб озогамицин (милотарг™), инотузумаб озогамицин (беспонса®), брентуксимаб ведотин (адцетрис®), адо-трастузумаб эмтансин (TDM-1; кадцила®), мирветуксимаб

соравтанзин (IMGN853) или анетумаб равтанзин.

[00839] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия включает применение блинатумомаба (AMG103; блинцито®) или мидостаурина (ридапт).

[00840] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия включает применение токсина. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой применение денилейкин дифтитокса (онтак®).

[00841] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой терапию на основе цитокинов. В некоторых вариантах реализации изобретения терапия на основе цитокинов представляет собой терапию интерлейкином 2 (IL-2), терапию интерфероном альфа (IFNα), терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF), терапию интерлейкином 12 (IL-12), терапию интерлейкином 15 (IL-15), терапию интерлейкином 7 (IL-7) или терапию эритропоэтином-альфа (EPO). В некоторых вариантах реализации изобретения терапия IL-2 представляет собой альдеслейкин (пролейкин®). В некоторых вариантах реализации изобретения терапия IFNα представляет собой интронА® (роферон-А®). В некоторых вариантах реализации изобретения терапия G-CSF представляет собой филграстим (нейпоген®).

[00842] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой применение ингибиторов иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия включает применение одного или более ингибиторов иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (ервой®) или тремелимумаб (CP-675,206). В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (кейтруда®) или ниволумаб (опдиво®). В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (тецентрик®), авелумаб (бавенцио®) или дурвалумаб (имфинзи™).

[00843] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой иммунотерапию на основе мРНК. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия на основе мРНК представляет собой применение CV9104 (смотрите, например, Rausch et al. (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; и Kubler et al. (2015) J. Immunother Cancer 3:26).

[00844] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет

собой терапию на основе бацилл Кальмета-Герена (БКГ).

[00845] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой терапию онколитическим вирусом. В некоторых вариантах реализации изобретения терапия онколитическим вирусом представляет собой применение talimogene alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

[00846] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой применение противораковой вакцины. В некоторых вариантах реализации изобретения противораковая вакцина представляет собой вакцину против вируса папилломы человека (ВПЧ). В некоторых вариантах реализации изобретения вакцина против ВПЧ представляет собой гардасил®, гардасил9® или церварикс®. В некоторых вариантах реализации изобретения противораковая вакцина представляет собой вакцину против вируса гепатита В (ВГВ). В некоторых вариантах реализации изобретения вакцина против ВГВ представляет собой энгерикс-В®, рекомбиваксГВ® или GI-13020 (тармоген®). В некоторых вариантах реализации изобретения противораковая вакцина представляет собой твинрикс® или педиарикс®. В некоторых вариантах реализации изобретения противораковая вакцина представляет собой биоваксID®, онкофаг®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, риндопепимут®, цимавакс-ЭФР, лапулейцел-Т (APC8024; нейвенге™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN- 1201, гепкортеспенлизимут-L (гепко-V5), DCVAX®, SCI-B1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-сурвивак или виагенпуматуцел-L (HS-110).

[00847] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой применение пептидной вакцины. В некоторых вариантах реализации изобретения пептидная вакцина представляет собой нелипимут-S (Е75) (нейвакс™), IMA901 или сурвакс М (SVN53-67). В некоторых вариантах реализации изобретения противораковая вакцина является иммуногенной аутологичной неоантигенной вакциной (смотрите, например, Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). В некоторых вариантах реализации изобретения противораковая вакцина представляет собой RGSH4K или NEO-PV-01. В некоторых вариантах реализации изобретения противораковая вакцина представляет собой вакцину на основе ДНК. В некоторых вариантах реализации изобретения вакцина на основе ДНК представляет собой ДНК-вакцину маммаглобин-А (смотрите, например, Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940).

[00848] В некоторых вариантах реализации изобретения иммунные агенты выбраны из

альдеслейкина, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба, преднизона и сипулейцела-Т.

[00849] Неограничивающие примеры лучевой терапии включают терапию на основе радиоактивного йода, наружную дистанционную лучевую терапию и терапию на основе радия 223.

[00850] Дополнительные ингибиторы киназы включают описанные, например, в патентах США № 7514446; 7863289; 8026247; 8501756; 8552002; 8815901; 8912204; 9260437; 9273051; публикации США № US 2015/0018336; Международных публикациях № WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 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, которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[00851] Дополнительные примеры ингибиторов киназы включают описанные, например, в 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, которые все в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[00852] Соответственно, в данном документе также предложен способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической комбинации, которая содержит (a) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) дополнительный терапевтический агент и, (c) необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, при этом количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического агента вместе эффективны при лечении рака.

[00853] В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный (-ые) терапевтический (-ие) агент (-ы) включает (-ют) любой из вышеперечисленных вариантов терапии или терапевтических агентов, которые соответствуют стандартам лечения рака,

при этом рак характеризуется дисрегуляцией гена RET, RET-белка или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них.

[00854] Эти дополнительные терапевтические агенты можно вводить с одной или более дозами соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции, в виде части одной или в виде отдельных дозированных форм, одним или разными путями введения и/или согласно одинаковым или разным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалисту в данной области техники.

[00855] Кроме того, в данном документе предложены (i) фармацевтическая комбинация для лечения рака у нуждающегося в этом пациента, которая содержит (a) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, любой из типовых дополнительных терапевтических агентов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), и, (c) необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, при этом количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства вместе эффективны при лечении рака; (ii) фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для приготовления лекарственного средства для лечения рака; и (iv) коммерческие упаковка или продукт, содержащие такую комбинацию в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; и способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента. В одном варианте реализации изобретения пациент является человеком. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, это RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

[00856] В контексте данного документа термин «фармацевтическая комбинация» относится к фармацевтическому терапевтическому средству, получаемому в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) вводят пациенту

одновременно в форме одной композиции или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) приготовлены в виде отдельных композиций или дозировок таким образом, чтобы их можно было вводить нуждающемуся в этом пациенту одновременно, параллельно или последовательно с различными промежуточными интервалами, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме пациента. Это также относится к «коктейльной» терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

[00857] Соответственно, в данном документе также предложен способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической комбинации для лечения рака, которая содержит (a) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) дополнительный терапевтический агент и, (c) необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, при этом количества соединения формулы **I** или его фармацевтический приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического агента вместе эффективны при лечении рака. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде раздельных доз. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительный терапевтический агент вводят в виде раздельных доз, последовательно в любом порядке, в совместно терапевтически эффективных количествах, например, в ежесуточных дозировках или с перерывами. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде комбинированной дозировки. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, это RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

[00858] В данном документе также предложен способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного RET, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его

фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или нарушение, опосредованное RET, представляет собой дисрегуляцию гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них. Например, дисрегуляция гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. Заболевание или нарушение, опосредованное RET, может включать любое заболевание, нарушение или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью RET, включая сверхэкспрессию и/или аномальные уровни активности. В одном варианте реализации изобретения заболевание представляет собой рак (например, RET-ассоциированный рак). В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой любой из видов рака или видов RET-ассоциированного рака, описанных в данном документе.

[00859] Хотя генетическая основа онкогенеза может различаться для разных типов рака, клеточные и молекулярные механизмы, необходимые для метастазирования, похоже, одинаковы для всех типов солидных опухолей. Во время метастатического каскада в раковых клетках происходит потеря ингибирующих рост реакций, они подвергаются изменениям в отношении адгезивности и вырабатывают ферменты, которые могут разрушать компоненты внеклеточного матрикса. Это приводит к отделению опухолевых клеток от исходной опухоли, инфильтрации в кровоток через новообразованную сосудистую сеть, миграции и экстравазации опухолевых клеток в благоприятные отдаленные участки, где они могут образовывать колонии. Большое число генов были идентифицированы как промоторы или супрессоры метастазирования. Например, сверхэкспрессия нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF) и его рецепторной RET-тирозинкиназы коррелирует с пролиферацией и метастазированием рака. Смотрите, например, Zeng, Q. et al. *J. Int. Med. Res.*(2008) 36(4): 656-64.

[00860] Соответственно, в данном документе также предложены способы ингибирования, предотвращения, помощи в предотвращении или снижения симптомов метастазирования рака у нуждающегося в этом пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтической композиции. Такие методы можно применять при лечении одного или нескольких видов рака, описанных в данном документе. Смотрите, например, публикацию США № 2013/0029925; Международную публикацию № WO 2014/083567; и патент США № 8568998. В некоторых вариантах

реализации изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в комбинации с дополнительной терапией или другим терапевтическим агентом, включая химиотерапевтический агент, такой как ингибитор киназы. Например, это первый или второй ингибитор RET-киназы.

[00861] Термин «метастазирование» является известным в данной области техники термином и означает образование дополнительной опухоли (например, солидной опухоли) в участке, удаленном от первичной опухоли, в организме субъекта или пациента, при этом дополнительная опухоль содержит такие же или подобные раковые клетки, что и первичная опухоль.

[00862] Также предложены способы снижения риска развития метастазирования или дополнительного метастазирования у пациента с RET-ассоциированным раком, включающие: отбор, определение или диагностирование пациента как имеющего RET-ассоциированный рак и введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, который был отобран, определен или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак. Также предложены способы снижения риска развития метастазирования или дополнительного метастазирования у пациента с RET-ассоциированным раком, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту с RET-ассоциированным раком. Снижение риска развития метастазирования или дополнительного метастазирования у пациента с RET-ассоциированным раком можно сравнивать с риском развития метастазирования или дополнительного метастазирования у пациента до лечения или сравнивать с пациентом или популяцией пациентов, имеющих сходный или такой же RET-ассоциированный рак, которые не получали никакого лечения или получали другое лечение. В некоторых вариантах реализации изобретения RET-ассоциированный рак представляет собой RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

[00863] Выражение «риск развития метастазирования» означает риск того, что у субъекта или пациента, имеющего первичную опухоль, будет развиваться дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в участке, удаленном от первичной опухоли в организме субъекта или пациента, в течение установленного периода времени, при этом дополнительная опухоль содержит такие же или подобные раковые клетки, что и

первичная опухоль. Способы снижения риска развития метастазирования у субъекта или пациента, имеющего рак, описаны в данном документе.

[00864] Выражение «риск развития дополнительных метастазов» означает риск того, что у субъекта или пациента, имеющего первичную опухоль и одну или более дополнительных опухолей в участках, удаленных от первичной опухоли (при этом одна или более дополнительных опухолей содержат такие же или подобные раковые клетки, что и первичная опухоль), будет развиваться одна или более других опухолей, удаленных от первичной опухоли, при этом дополнительные опухоли содержат такие же или подобные раковые клетки, что и первичная опухоль. Способы снижения риска развития дополнительных метастазов описаны в данном документе.

[00865] В контексте данного документа «первый ингибитор RET-киназы» или «первый ингибитор RET» представляет собой ингибитор RET-киназы по определению данного документа, но который не содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по определению данного документа. В контексте данного документа «второй ингибитор RET-киназы» или «второй ингибитор RET» представляет собой ингибитор RET-киназы по определению данного документа, но который не содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по определению данного документа. Когда в способе, предложенном в настоящем документе, присутствуют как первый, так и второй ингибиторы RET, первый и второй ингибиторы RET-киназы различаются.

[00866] В некоторых вариантах реализации изобретения наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET в опухоли приводит к тому, что опухоль становится более резистентной к лечению первым ингибитором RET. Способы, применимые, когда мутация резистентности к ингибиторам RET вызывает повышение резистентности опухоли к лечению первым ингибитором RET, описаны ниже. Например, в данном документе предложены способы лечения субъекта, имеющего рак, включающие: определение субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и введение определенному субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в комбинации с первым ингибитором RET. Также предложены способы лечения субъекта, который был определен как имеющий раковую

клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, включающие введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в комбинации с первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E.

[00867] Например, в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, при этом первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (d) введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (e) введение дополнительных доз первого ингибитора RET с этапа (b) субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление дисрегуляции гена RET, RET-киназы или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, при этом первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из кабозантиниба,

вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (d) введение соединения формулы I, выбранного из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii) примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii) примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707; xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (e) введение дополнительных доз первого ингибитора RET с этапа (b) субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление одного или более слитых белков из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы из таблицы 2 в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, при этом первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET из таблиц 3 или 4; и (d) введение соединения формулы I, выбранного из i) примера №

1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii) примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii) примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707; xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (e) введение дополнительных доз первого ингибитора RET с этапа (b) субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление слитого белка KIF5B-RETв образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, при этом первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию резистентности к ингибиторам RET V804M; и (d) введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, выбранного из группы, состоящей из соединения формулы I, выбранного из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii) примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-

394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii) примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707; xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (e) введение дополнительных доз первого ингибитора RET с этапа (b) субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET.

[00868] В качестве другого примера в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (d) введение второго ингибитора RET, при этом второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (e) введение субъекту дополнительной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, выбранного из i)

примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii) примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii) примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707; xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (d) введение второго ингибитора RET, при этом второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (e) введение субъекту дополнительной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление одного или более слитых белков из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы из таблицы 2 в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, выбранного из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii)

примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii) примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707; xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET из таблиц 3 или 4; и (d) введение второго ингибитора RET, при этом второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (e) введение субъекту дополнительной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление слитого белка KIF5B-RET в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, выбранного из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii) примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii) примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707;

xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию резистентности к ингибиторам RET V804M; и (d) введение второго ингибитора RET, при этом второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (e) введение субъекту дополнительной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET.

[00869] Также в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление дисрегуляции гена RET, RET-киназы или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (d) введение дополнительных доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (b) субъекту в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET, вторым соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или облучением), если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически

эффективного количества соединения формулы I, выбранного из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii) примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii) примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707; xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (d) введение дополнительных доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (b) субъекту в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET, вторым соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или облучением), если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление одного или более слитых белков из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы из таблицы 2 в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, выбранного из группы, состоящей из соединения формулы I, выбранного из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-

259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii) примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii) примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707; xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET из таблиц 3 или 4; и (d) введение дополнительных доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (b) субъекту в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET, вторым соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или облучением), если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864, вводят на этапе (d). В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) выявление слитого белка KIF5B-RET в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, выбранного из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-49; iv) примера № 50-70; v) примера № 71-89; vi) примера № 90-109; vii) примера № 110-129; viii) примера № 130-149; ix) примера № 150-169; x) примера № 170-189; xi) примера № 190-209; xii) примера № 210-229; xiii) примера № 230-249; xiv) примера № 250-259; xv) примера № 270-289; xvi) примера № 290-309; xvii) примера № 310-329; xviii) примера № 330-349; xix) примера № 350-369; xx) примера № 370-384; xxi) примера № 385-394; xxii) примера № 395-407; xxiii) примера № 408-427; xxiii) примера № 428-447; xxiv) примера № 448-467; или xxvi) примера № 468-488; xxvii) примера № 489-509; xxviii)

примера № 510-530; xxvix) примера № 531-551; xxx) примера № 552-572; xxxi) примера № 573-593; xxxii) примера № 594-614; xxxiii) примера № 615-635; xxxiv) примера № 636-686; xxxv) примера № 687-707; xxxvi) примера № 708-728; xxxvii) примера № 729-749; xxxviii) примера № 750-770; xxxix) примера № 771-791; xl) примера № 792-812; xli) примера № 813-819, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию резистентности к ингибиторам RET V804M; и (d) введение дополнительных доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (b) субъекту в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET, вторым соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или облучением), если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, фортиниба, BLU667 и BLU6864, вводят на этапе (d).

[00870] Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие: определение субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и выбор лечения, которое включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в комбинации с первым ингибитором RET. Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие: выбор лечения, которое включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата субъекту, который был определен как имеющий раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. Также предложены способы отбора субъекта, имеющего рак, для лечения, которое не включает применение первого ингибитора RET в качестве монотерапии, включающие: определение субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам

RET; и отбор определенного субъекта для лечения, которое включает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Также предложены способы отбора субъекта, имеющего рак, для лечения, которое не включает применение первого ингибитора RET в качестве монотерапии, включающие: отбор субъекта, который был определен как имеющий раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, для лечения, которое включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E.

[00871] Также предложены способы определения вероятности того, что у субъекта, имеющего рак (например, RET-ассоциированный рак), будет положительный ответ на лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии, включающие: определение наличия в раковой клетке в образце, полученном от субъекта, одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и определение того, что у субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, снижена вероятность положительного ответа (то есть повышена вероятность отрицательного ответа) на лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии. Также предложены способы определения вероятности того, что у субъекта, имеющего рак (например, RET-ассоциированный рак), будет положительный ответ на лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии, включающие: определение наличия в раковой клетке в образце, полученном от субъекта, одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и определение того, что у субъекта, не имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, повышена вероятность положительного ответа на лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии по сравнению с субъектом, имеющим раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. Также предложены способы прогнозирования эффективности лечения первым ингибитором RET в качестве монотерапии у субъекта, имеющего рак, включающие: определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и определение того, что лечение первым ингибитором RET в качестве

монотерапии менее вероятно будет эффективным в случае субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от субъекта, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. Также предложены способы прогнозирования эффективности лечения первым ингибитором RET в качестве монотерапии у субъекта, имеющего рак, включающие: определение того, что лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии менее вероятно будет эффективным в случае субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от субъекта, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E.

[00872] Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак, включающие: (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение некоторого периода времени; (b) после (a) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (c) введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (d) введение дополнительных доз первого ингибитора RET с этапа (a) субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET с этапа (a), субъекту также можно вводить другой противораковый агент (например, второй ингибитор RET или соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, или иммунотерапию). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент

представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации этапа (c) другой ингибитор RET может быть первым ингибитором RET, вводимым на этапе (a). В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E.

[00873] Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак, включающие: (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение некоторого периода времени; (b) после (a) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (c) введение второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (d) введение дополнительных доз первого ингибитора RET с этапа (a) субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET с этапа (a), субъекту также можно вводить другой противораковый агент. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию.

[00874] Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак (например, RET-ассоциированный рак), включающие: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который имеет рак и которому ранее вводили одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и (b) введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (c) введение дополнительных доз первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, который вводили ему ранее, субъекту также можно вводить другой противораковый агент (например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или иммунотерапию). В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации этапа (b) другой противораковый агент может быть первым ингибитором RET, вводимым на этапе (a).

[00875] Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак, включающие: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который имеет рак и которому ранее вводили одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и (b) введение второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту,

если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (c) введение дополнительных доз первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, который вводили ему ранее, субъекту также можно вводить другой противораковый агент. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации (b) другой противораковый агент может быть первым ингибитором RET, вводимым на этапе (a).

[00876] Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение некоторого периода времени; (b) после (a) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (c) выбор соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом для субъекта, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; или (d) выбор дополнительных доз первого ингибитора RET с этапа (a) для субъекта, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, если для субъекта выбирают дополнительные дозы первого ингибитора RET с этапа (a), способ может дополнительно

включать выбор доз другого противоракового агента для субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации этапа (c) другой ингибитор RET может быть первым ингибитором RET, вводимым на этапе (a).

[00877] Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение некоторого периода времени; (b) после (a) определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; и (c) выбор второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; или (d) выбор дополнительных доз первого ингибитора RET с этапа (a) для субъекта, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, если для субъекта выбирают дополнительные дозы первого ингибитора RET с этапа (a), способ может дополнительно включать выбор доз другого противоракового агента для субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в

аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации изобретения другой ингибитор RET может быть первым ингибитором RET, вводимым на этапе (a).

[00878] Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который имеет рак и которому ранее вводили одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; (b) выбор соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом для субъекта, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (c) выбор дополнительных доз первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, если для субъекта выбирают дополнительные дозы первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, способ может дополнительно включать выбор доз другого противоракового агента (например, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или иммунотерапии) для субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET

(например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации этапа (c) другой ингибитор RET может быть первым ингибитором RET, вводимым на этапе (a).

[00879] Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который имеет рак и которому ранее вводили одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; (b) выбор второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом для субъекта, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (c) выбор дополнительных доз первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, если для субъекта выбирают дополнительные дозы первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, способ может дополнительно включать выбор доз другого противоракового агента (например, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или иммунотерапии) для субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации изобретения другой ингибитор RET может быть первым ингибитором RET, вводимым на этапе (a).

[00880] Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака,

который обладает некоторой резистентностью к первому ингибитору RET, включающие: определение, имеет ли клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и определение субъекта, имеющего клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, как имеющего повышенную вероятность развития рака, который обладает некоторой резистентностью к первому ингибитору RET. Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который обладает некоторой резистентностью к первому ингибитору RET, включающие: определение субъекта, имеющего клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, как имеющего повышенную вероятность развития рака, который обладает некоторой резистентностью к первому ингибитору RET. Также предложены способы определения наличия рака, который обладает некоторой резистентностью к первому ингибитору RET, включающие: определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и определение того, что у субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, есть рак, который обладает некоторой резистентностью к первому ингибитору RET. Также предложены способы определения наличия у субъекта рака, который обладает некоторой резистентностью к первому ингибитору RET, включающие: определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, имеет рак, который обладает некоторой резистентностью к первому ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E.

[00881] В некоторых вариантах реализации любого из описанных в данном документе способов мутация резистентности к ингибиторам RET, которая придает повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором RET, может быть любой из мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблице 3 или 4 (например заменой в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E).

[00882] В некоторых вариантах реализации изобретения наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET в опухоли приводит к тому, что опухоль становится более резистентной к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. Способы, применимые в случае, когда мутация резистентности к ингибиторам RET приводит к тому, что опухоль становится более резистентной к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, описаны ниже. Например, в данном документе предложены способы лечения субъекта, имеющего рак, включающие: определение субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и введение определенному субъекту лекарственного средства, которое не содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в качестве монотерапии (например, второго ингибитора RET-киназы). Также предложены способы лечения субъекта, который был определен как имеющий раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, включающие введение субъекту лекарственного средства, которое не содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в качестве монотерапии (например, второго ингибитора RET-киназы). В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

[00883] Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие: определение субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и выбор лекарственного средства, которое не содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в качестве монотерапии для определенного субъекта (например, второго ингибитора RET-киназы). Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие: выбор лекарственного средства, которое не содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, в качестве монотерапии (например, второго ингибитора RET-киназы) для субъекта, который был определен как имеющий раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. Также предложены способы выбора субъекта, имеющего рак, для лечения, которое не включает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии (например,

второго ингибитора RET-киназы), включающие: определение субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и отбор определенного субъекта для лечения, которое не включает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии (например, второго ингибитора RET-киназы). Также предложены способы отбора субъекта, имеющего рак, для лечения, которое не включает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии (например, второго ингибитора RET-киназы), включающие: отбор субъекта, который был определен как имеющий раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, для лечения, которое не включает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

[00884] Также предложены способы определения вероятности того, что у субъекта, имеющего рак, будет положительный ответ на лечение соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в качестве монотерапии, включающие: определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и определение того, что у субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, снижена вероятность положительного ответа на лечение соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в качестве монотерапии. Также предложены способы определения вероятности того, что у субъекта, имеющего рак, будет положительный ответ на лечение соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в качестве монотерапии, включающие: определение того, что у субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, снижена вероятность положительного ответа на лечение соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в качестве монотерапии. Также предложены способы прогнозирования эффективности лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в качестве монотерапии у субъекта, имеющего рак, включающие: определение, имеет ли раковая клетка в образце,

полученном от субъекта, одну или больше мутаций резистентности к ингибиторам RET; и определение того, что лечение соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в качестве монотерапии менее вероятно будет эффективным в случае субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от субъекта, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. Также предложены способы прогнозирования эффективности лечения соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в качестве монотерапии у субъекта, имеющего рак, включающие: определение того, что лечение соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в качестве монотерапии менее вероятно будет эффективным в случае субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от субъекта, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

[00885] Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак, включающие: (a) введение субъекту одной или более доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в течение некоторого периода времени; (b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и (c) введение второго ингибитора RET или второго соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, имеющему раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; или (d) введение дополнительных доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (a) субъекту, имеющему раковую клетку, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых субъекту вводят дополнительные дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (a), субъекту также можно вводить другой противораковый агент или второе соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или

сольватом. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации изобретения другим ингибитором RET может быть соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, вводимые на этапе (a).

[00886] Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак, включающие: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который имеет рак и которому ранее вводили одну или более доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; (b) введение второго ингибитора RET или второго соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, имеющему раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; или (c) введение дополнительных доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которые ранее вводили субъекту, имеющему раковую клетку, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых субъекту вводят дополнительные дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (a), субъекту также можно вводить другой противораковый агент. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации изобретения другим ингибитором RET может быть соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, вводимые на этапе (a).

[00887] Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие: (a) введение одной или более доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в течение некоторого периода времени; (b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и (c) выбор второго ингибитора RET или второго соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом для субъекта, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет мутацию резистентности к ингибиторам RET; или (d) выбор дополнительных доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (a) для субъекта, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых для субъекта выбирают дополнительные дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (a), способ также может включать дополнительный выбор другого противоракового агента. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации изобретения другим ингибитором RET может быть соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, вводимые на этапе (a).

[00888] Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который имеет рак и которому ранее вводили одну или более доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; (b) выбор второго ингибитора RET или второго соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом для субъекта, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет мутацию резистентности к

ингибиторам RET; или (c) выбор дополнительных доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которые ранее вводили субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых для субъекта выбирают дополнительные дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с этапа (a), способ также может включать дополнительный выбор другого противоракового агента. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации изобретения другим ингибитором RET может быть соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, вводимые на этапе (a).

[00889] Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, включающие: определение, имеет ли клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и определение субъекта, если у субъекта есть клетка, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, как имеющего повышенную вероятность развития рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату. Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, включающие: определение субъекта, имеющего клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, как имеющего повышенную вероятность развития рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату. Также предложены способы определения наличия рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату,

включающие: определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET; и определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, имеет рак, который обладает некоторой резистентностью к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату. Также предложены способы определения наличия у субъекта рака, который обладает некоторой резистентностью к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, включающие: определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, имеет рак, который обладает некоторой резистентностью к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

[00890] В некоторых вариантах реализации любого из описанных в данном документе способов мутация резистентности к ингибиторам RET, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, может быть любой из мутаций резистентности к ингибиторам RET, перечисленных в таблице 3 или 4.

[00891] Способы определения уровня резистентности раковой клетки или опухоли к ингибиторам RET (например, любым ингибиторам RET, описанным в данном документе или известным в данной области техники), можно определить методами, известными в данной области техники. Например, уровень резистентности раковой клетки к ингибитору RET можно оценить путем определения IC_{50} ингибитора RET (например, любого ингибитора RET, описанного в данном документе или известного в данной области техники) в отношении жизнеспособности раковой клетки. В других примерах уровень резистентности раковой клетки к ингибитору RET можно оценить путем определения скорости роста раковой клетки в присутствии ингибитора RET (например, любого ингибитора RET, описанного в данном документе). В других примерах уровень резистентности опухоли к ингибитору RET можно оценить путем определения массы или размера одной или более опухолей у субъекта во время лечения ингибитором RET (например, любым ингибитором RET, описанным в данном документе). В других примерах уровень резистентности раковой клетки или опухоли к ингибитору RET можно

косвенно оценить путем определения активности RET-киназы, содержащей одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET (то есть той же самой RET-киназы, которая экспрессируется в раковой клетке или опухоли в организме субъекта). Уровень резистентности раковой клетки или опухоли, имеющих одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, к ингибитору RET оценивается относительно уровня резистентности в раковой клетке или опухоли, которые не имеют мутации резистентности к ингибиторам RET (например, раковой клетке или опухоли, которые не имеют таких же мутаций резистентности к ингибиторам RET, раковой клетке или опухоли, которые не имеют никаких мутаций резистентности к ингибиторам RET, или раковой клетке или опухоли, которые экспрессируют RET-белок дикого типа). Например, определенный уровень резистентности раковой клетки или опухоли, имеющих одну или более мутаций резистентности к ингибиторам RET, может составлять больше чем около 1%, больше чем около 2%, больше чем около 3%, больше чем около 4%, больше чем около 5%, больше чем около 6%, больше чем около 7%, больше чем около 8%, больше чем около 9%, больше чем около 10%, больше чем около 11%, больше чем около 12%, больше чем около 13%, больше чем около 14%, больше чем около 15%, больше чем около 20%, больше чем около 25%, больше чем около 30%, больше чем около 35%, больше чем около 40%, больше чем около 45%, больше чем около 50%, больше чем около 60%, больше чем около 70%, больше чем около 80%, больше чем около 90%, больше чем около 100%, больше чем около 110%, больше чем около 120%, больше чем около 130%, больше чем около 140%, больше чем около 150%, больше чем около 160%, больше чем около 170%, больше чем около 180%, больше чем около 190%, больше чем около 200%, больше чем около 210%, больше чем около 220%, больше чем около 230%, больше чем около 240%, больше чем около 250%, больше чем около 260%, больше чем около 270%, больше чем около 280%, больше чем около 290% или больше чем около 300% уровня резистентности в раковой клетке или опухоли, которые не имеют мутации резистентности к ингибиторам RET (например, раковой клетке или опухоли, которые не имеют таких же мутаций резистентности к ингибиторам RET, раковой клетке или опухоли, которые не имеют никаких мутаций резистентности к ингибиторам RET, или раковой клетке или опухоли, которые экспрессируют RET-белок дикого типа).

[00892] Считается, что RET играет важную роль в развитии и выживаемости афферентных ноцицепторов кожи и кишечника. У мышей, нокаутированных по RET-киназе, отсутствуют энтеральные нейроны и присутствуют другие аномалии нервной

системы, что свидетельствует о необходимости функционального белкового продукта RET-киназы во время развития (Taraviras, S. et al., *Development*, 1999, 126:2785-2797). Кроме того, в популяционных исследованиях пациентов с болезнью Гиршпрунга, характеризующейся обструкцией толстой кишки из-за отсутствия нормальной энервации толстой кишки, наблюдается более высокая доля как семейных, так и спорадических мутаций RET с потерей функции (Butler Tjaden N., et al., *Transl. Res.*, 2013, 162: 1-15). Синдром раздраженного кишечника (СРК) является распространенным заболеванием, поражающим 10-20% людей в развитых странах, и характеризуется аномальными ритмом дефекации, вздутием живота и повышенной чувствительностью (Camilleri, M., *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 1626-1635). Хотя этиология СРК неизвестна, считается, что он является результатом нарушения связи между мозгом и желудочно-кишечным трактом, нарушений в микробиоме кишечника или повышенного воспаления. Результирующие желудочно-кишечные изменения влияют на нормальный транзит через кишечник, что приводит к диарее или запорам. Кроме того, у многих пациентов с СРК сенсибилизация периферической нервной системы приводит к висцеральной гиперчувствительности или аллодинии (Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444-1454). Смотрите, например, публикацию США № 2015/0099762.

[00893] Соответственно, в данном документе предложены способы лечения пациента, у которого диагностирован (или который определен как имеющий) синдром раздраженного кишечника (СРК), включая режим дефекации с преобладанием диареи, преобладанием запора или переменный режим дефекации, функциональное вздутие живота, функциональный запор, функциональную диарею, неуточненное функциональное расстройство кишечника, функциональный абдоминальный болевой синдром, хронический идиопатический запор, функциональные расстройства пищевода, функциональные гастродуоденальные расстройства, функциональную аноректальную боль и воспалительное заболевание кишечника, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00894] В данном документе также предложены способы лечения пациента, который был определен или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный синдром раздраженного кишечника (СРК) (например, пациента, который был идентифицирован или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный синдром раздраженного кишечника (СРК), с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA,

набора для определения дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в организме пациента или образце биопсии от пациента), которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00895] В данном документе также предложены способы лечения боли, связанной с СРК, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в комбинации с другим терапевтическим агентом, применимым для лечения одного или нескольких симптомов СРК.

[00896] Также предложены способы лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) у нуждающегося в этом пациента, включающие: (a) определение, является ли синдром раздраженного кишечника (СРК) у пациента RET-ассоциированным СРК (например, с помощью одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA, набора для определения дисрегуляции гена RET, RET-киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них в организме пациента или образце биопсии от пациента, или путем проведения любого из неограничивающих описанных в данном документе примеров анализа); и (b) в случае определения СРК как RET-ассоциированного СРК, введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00897] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения согласно данному изобретению применимы для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами или вариантами терапии, эффективными при лечении синдрома раздраженного кишечника, которые имеют такой же или другой механизм действия. По меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент можно вводить с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом в составе одной или отдельных дозированных форм, одним или разными путями введения и согласно одной или разным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалисту в данной области техники.

[00898] Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств для

лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) включают пробиотики, пищевые добавки с клетчаткой (например, псиллиум, метилцеллюлозу), противодиарейные препараты (например, лоперамид), вещества, связывающие желчные кислоты (например, холестирамин, колестипол, колесевелам), антихолинергические и спазмолитические препараты (например, гиосциамин, дицикломин), антидепрессанты (например, трициклический антидепрессант, такой как имипрамин или нотриптилин, или селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), такой как флуоксетин, пароксетин), антибиотики (например, рифаксимин), алосетрон и любипростон.

[00899] Соответственно, в данном документе также предложены способы лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК), включающие введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической комбинации для лечения СРК, которая содержит (a) соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соли или сольват, (b) дополнительный терапевтический агент и, (c) необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения СРК, при этом количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического агента вместе эффективны при лечении СРК. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде раздельных доз. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительный терапевтический агент вводят в виде раздельных доз, последовательно в любом порядке, в совместно терапевтически эффективных количествах, например, в ежесуточных дозировках или с перерывами. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде комбинированной дозировки.

[00900] Кроме того, в данном документе предложены (i) фармацевтическая комбинация для лечения синдрома раздраженного кишечника у нуждающегося в этом пациента, которая содержит (a) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (b) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, любой из типовых дополнительных терапевтических агентов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), и, (c) необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, для одновременного, раздельного или

последовательного применения для лечения синдрома раздраженного кишечника, при этом количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и дополнительного терапевтического средства вместе эффективны при лечении синдрома раздраженного кишечника; (ii) фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для приготовления лекарственного средства для лечения синдрома раздраженного кишечника; и (iv) коммерческие упаковка или продукт, содержащие такую комбинацию в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; и способ лечения синдрома раздраженного кишечника у нуждающегося в этом пациента. В одном варианте реализации изобретения пациент является человеком.

[00901] В контексте данного документа термин «фармацевтическая комбинация» относится к фармацевтическому терапевтическому средству, получаемому в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, агент, эффективный при лечении синдрома раздраженного кишечника) вводят пациенту одновременно в форме одной композиции или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, агент, эффективный при лечении синдрома раздраженного кишечника) приготовлены в виде отдельных композиций или дозировок таким образом, чтобы их можно было вводить нуждающемуся в этом пациенту одновременно, параллельно или последовательно с различными промежуточными интервалами, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме пациента. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I и дополнительный терапевтический агент готовят в виде отдельных единичных дозированных форм, причем отдельные дозированные формы подходят для последовательного или одновременного введения. Это также относится к «коктейльной» терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

[00902] В некоторых вариантах реализации изобретения соединение, предложенное в данном документе, можно использовать в качестве агента для поддерживающего лечения пациента, проходящего лечение рака. Например, соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемую соль или сольват можно применять для уменьшения одного или более симптомов, связанных с лечением одним или более вариантами противораковой терапии, таких как осложнения в виде диареи или запора и/или боли в животе. Смотрите, например, публикацию США № 2015/0099762 и Hoffman, J.M. et al. *Gastroenterology* (2012) 142:844-854. Соответственно, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, или композицию, предложенные в данном документе, можно вводить пациенту для устранения одного или более осложнений, связанных с лечением рака (например, желудочно-кишечных осложнений, таких как диарея, запор или боль в животе).

[00903] В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата можно вводить пациенту, проходящему лечение рака (например, пациенту, испытывающему неблагоприятные явления, связанные с лечением рака, такие как иммунные неблагоприятные явления или желудочно-кишечные осложнения, включая диарею, запоры и боль в животе). Например, соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для лечения колита или СРК, связанных с введением ингибитора контрольных точек; смотрите, например, Postow, M.A. et al. *Journal of Clinical Oncology* (2015) 33: 1974-1982. В некоторых таких вариантах реализации изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно готовить так, чтобы они демонстрировали низкую биодоступность и/или были нацелены на доставку в желудочно-кишечный тракт. Смотрите, например, патент США № 6531152.

[00904] Также предложен способ ингибирования активности RET-киназы в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы I. В одном варианте реализации изобретения приведение в контакт происходит in vitro. В одном варианте реализации изобретения приведение в контакт происходит in vivo. В одном варианте реализации изобретения приведение в контакт происходит in vivo, при этом способ включает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата субъекту, имеющему клетку, обладающую активностью RET-киназы. В некоторых вариантах реализации изобретения клетка представляет собой раковую клетку. В одном варианте реализации изобретения раковая клетка представляет любой рак, описанный в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения раковая клетка представляет собой RET-ассоциированную раковую клетку. В некоторых вариантах реализации изобретения клетка

представляет собой желудочно-кишечную клетку.

[00905] Также предложен способ ингибирования активности RET-киназы в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы I. В одном варианте реализации изобретения приведение в контакт происходит in vitro. В одном варианте реализации изобретения приведение в контакт происходит in vivo. В одном варианте реализации изобретения приведение в контакт происходит in vivo, при этом способ включает введение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, имеющему клетку, обладающую активностью RET-киназы. В некоторых вариантах реализации изобретения клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего. В одном варианте реализации изобретения раковая клетка млекопитающего представляет любой рак, описанный в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения раковая клетка млекопитающего представляет собой RET-ассоциированную раковую клетку. В некоторых вариантах реализации изобретения клетка млекопитающего представляет собой желудочно-кишечную клетку.

[00906] В контексте данного документа термин «приведение в контакт» относится к сведению указанных фрагментов в in vitro системе или in vivo системе. Например, «приведение в контакт» RET-киназы с соединением, предложенным в данном документе, включает введение соединения, предложенного в данном документе, индивиду или пациенту, такому как человек, имеющему RET-киназу, а также, например, введение соединения, предложенного в данном документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий RET-киназу.

[00907] Кроме того, в данном документе предложен способ ингибирования пролиферации клеток, in vitro или in vivo, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или его фармацевтической композиции по определению в данном документе.

[00908] Выражение «эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для (i) лечения RET-ассоциированного заболевания или нарушения, (ii) ослабления, уменьшения интенсивности или устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения или (iii) замедления появления одного или более симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или нарушения,

описанных в данном документе. Количество соединения формулы I, которое будет соответствовать этому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние и тяжесть заболевания, индивидуальные характеристики (например, масса) нуждающегося в лечении пациента, но при том может быть без труда определено специалистом в данной области техники.

[00909] При применении в качестве фармацевтических средств соединения формулы I можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно готовить способом, хорошо известным в области фармацевтики, и можно вводить различными путями, в зависимости от того, необходимо местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальную, эпидермальную, офтальмологическую доставку и доставку через слизистую оболочку, включая интраназальную, вагинальную и ректальную), легочным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Пероральное введение может включать применение дозированной формы, составленной для введения один раз в сутки или два раза в сутки (BID). Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное введение или же инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, например, с помощью насоса для непрерывной перфузии. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. п.

[00910] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). В некоторых вариантах реализации изобретения композиция подходит для местного применения. При изготовлении предложенных в данном документе композиций активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, например,

капсулы, саше, бумаги или другой емкости. Когда наполнитель служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует в качестве базового раствора, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков. В одном варианте реализации изобретения композиция составлена для перорального введения. В одном варианте реализации изобретения композиция составлена в виде таблетки или капсулы.

[00911] Композиции, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, можно готовить в виде единичной дозированной формы, причем каждая дозировка содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 мг до около 500 мг активного ингредиента. Термин «единичная дозированная форма» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для людей и других пациентов, причем каждая единица содержит предопределенное количество активного материала (т. е. соединения для формулы I, предложенного в данном документе), рассчитанное для произведения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

[00912] В некоторых вариантах реализации изобретения композиции, предложенные в данном документе, содержат от около 5 мг до около 50 мг активного ингредиента. Специалист в данной области поймет, что в этот диапазон входят соединения или композиции, содержащие от около 5 мг до около 10 мг, от около 10 мг до около 15 мг, от около 15 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 25 мг, от около 25 мг до около 30 мг, от около 30 мг до около 35 мг, от около 35 мг до около 40 мг, от около 40 мг до около 45 мг или от около 45 мг до около 50 мг активного ингредиента.

[00913] В некоторых вариантах реализации изобретения композиции, предложенные в данном документе, содержат от около 50 мг до около 500 мг активного ингредиента. Специалист в данной области поймет, что в этот диапазон входят соединения или композиции, содержащие от около 50 мг до около 100 мг, от около 100 мг до около 150 мг, от около 150 мг до около 200 мг, от около 200 мг до около 250 мг, от около 250 мг до около 300 мг, от около 350 мг до около 400 мг или от около 450 мг до около 500 мг

активного ингредиента.

[00914] В некоторых вариантах реализации изобретения композиции, предложенные в данном документе, содержат от около 500 мг до около 1000 мг активного ингредиента. Специалист в данной области поймет, что в этот диапазон входят соединения или композиции, содержащие от около 500 мг до около 550 мг, от около 550 мг до около 600 мг, от около 600 мг до около 650 мг, от около 650 мг до около 700 мг, от около 700 мг до около 750 мг, от около 750 мг до около 800 мг, от около 800 мг до около 850 мг, от около 850 мг до около 900 мг, от около 900 мг до около 950 мг или от около 950 мг до около 1000 мг активного ингредиента,

[00915] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, предложенные в данном документе, можно вводить в количестве от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение, предложенное в данном документе, можно вводить в количестве от около 1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 40 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 45 мг/кг, от около 20 мг/кг до около 60 мг/кг или от около 40 мг/кг до около 70 мг/кг. Например, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг или около 100 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения такое введение может представлять собой введение один раз в сутки или два раза в сутки (BID).

[00916] Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что действительное вводимое количество соединения определяет врач с учетом соответствующих обстоятельств, включая подлежащее лечению патологическое состояние, выбранный способ введения, действительное (-ые) вводимое (-ые) соединение или соединения, возраст, массу и ответ отдельного пациента, а также тяжесть симптомов пациента и т. п.

[00917] В данном документе предложены фармацевтические наборы, применимые, например, при лечении RET-ассоциированных заболеваний или нарушений, таких как рак или синдром раздраженного кишечника (СРК), которые содержат один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество предложенного в данном документе соединения. Такие наборы

могут дополнительно содержать, в случае необходимости, один или более различных компонентов традиционных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что является очевидным для специалистов в данной области техники. Также в набор могут быть включены инструкции в виде вкладышей или в виде этикеток с указанием количества предназначенных для введения компонентов, руководства по применению и/или руководства по смешению компонентов.

[00918] Специалисту в данной области техники понятно, что in vivo и in vitro исследования с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей являются прогностическими в отношении способности исследуемого соединения лечить или предотвращать заданное нарушение.

[00919] Специалисту в данной области техники также понятно, что клинические исследования на людях, в том числе первичные исследования на людях, исследования с определением диапазона доз и эффективности на здоровых пациентах и/или пациентах с заданным нарушением, могут быть осуществлены в соответствии со способами, хорошо известными в клинической и медицинской практике.

Примеры

[00920] Следующие примеры иллюстрируют это изобретение.

Биологические примеры

Пример A

Ферментный анализ RET

[00921] Проводили скрининг соединений формулы I в отношении их способности ингибировать RET-киназу дикого типа и RET-киназу с мутацией V804M, используя методику анализа CisBio's HTRF® KinEASE™-TK. Вкратце, N-концевой GST-меченый рекомбинантный цитоплазматический домен человеческого RET (а. к. 658-конец) от Eurofins (0,25 нМ RET; № в каталоге 14-570M) или N-концевой GST-меченный цитоплазматический домен человеческого RET с мутацией V804M (а. к. 658-конец) от Millipore (0,25 нМ фермента; № в каталоге 14-760) инкубировали с 250 нМ TK-субстрата биотина (CisBio, часть № в каталоге 62TK0PEC) и 1 мМ АТФ вместе с исследуемым соединением в буфере, состоящем из 25 мМ ГЭПЭС pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,01% Тритон X-100 и 2% ДМСО в объеме 8 мкл. Соединения обычно готовили в трехкратном серийном

разведении в ДМСО и добавляли в анализ для получения соответствующей конечной концентрации. После 30-минутной инкубации при 22 °C реакцию гасили путем добавления 8 мкл раствора для гашения, содержащего 31,25 нМ Sa-XL665 и 1XTK-ab-Cryptate в буфере для выявления HTRF (все от CisBio, часть № в каталоге 62TK0PEC). После 1 часа инкубации при 22 °C определяли степень реакции, используя многомодовый планшет-ридер PerkinElmer EnVision посредством HTRF-выявления на двух длинах волн, и рассчитывали процент от контроля (ПОК), используя логометрический коэффициент эмиссии. 100 ПОК определяли без применения исследуемых соединений, а 0 ПОК определяли, используя предварительно погашенные контрольные реакции. Значения ПОК аппроксимировали 4-параметрической логистической кривой, а IC_{50} определяли как концентрацию ингибитора, при которой ПОК равен 50 для аппроксимированной кривой. Значения IC_{50} для исследуемых в этом анализе соединений представлены в таблице 5.

[00922] **Пример B**

[00923] Клеточный анализ RET

[00924] Клеточную активность соединения, ингибирующего RET-киназу, определяли в клетках HEK-293, экспрессирующих слитый белок Kif5b-RET. Вкратце, клетки HEK-293, экспрессирующие слитый белок Kif5b-RET, высевали при 50 тыс. клеток/лунку в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином, за день до анализа. Клетки инкубировали в течение 1 часа с исследуемым соединением в DMEM (модифицированная по Дульбекко среда Игла) при конечной концентрации ДМСО 0,5%. Соединения обычно готовили в трехкратном серийном разведении в ДМСО и добавляли в анализ для получения соответствующей конечной концентрации. Через 1 час среду удаляли, клетки фиксировали 3,8% формальдегидом в течение 20 минут, промывали ФСБ и пермеабилизировали в течение 10 минут 100% метанолом. Затем планшеты промывали ФСБ-0,05% Твин 20 и блокировали блокирующим раствором LI-COR (каталог LI-COR, № 927-40000) в течение 1 часа. Планшеты промывали ФСБ-0,05% Твин 20, затем инкубировали с антителом против фосфо-RET(Tyr1062) (каталог Santa Cruz, № sc-20252-R) и антителом против GAPDH (каталог Millipore, № MAB374) в течение 2 часов. Планшеты промывали ФСБ-0,05% Твин 20 и инкубировали с антикроличьими 680 (каталог Molecular Probes, № A21109) и антимышиными 800 (каталог LI-COR, № 926-32210) вторичными антителами в течение 1 часа. Все антитела разводили в блокирующем растворе LI-COR, содержащем 0,05% Твин. Планшеты промывали ФСБ-0,05% Твин 20, добавляли в каждую лунку 100 мкл ФСБ и считывали планшеты на флуоресцентном планшет-ридере LI-COR Aerius. Сигнал фосфо-

RET нормировали относительно сигнала GAPDH. 100 ПОК (процент от контроля) определяли без применения исследуемых соединений, а 0 ПОК определяли, используя 1 мкМ контрольного ингибитора. Значения ПОК аппроксимировали 4-параметрической логистической кривой. Значение IC_{50} соответствует точке, в которой кривая пересекает 50 ПОК. Значения IC_{50} для исследуемых в этом анализе соединений представлены в таблице 5.

[00925] Пример C

[00926] Анализ мутанта RET G810R

[00927] Эффективность соединения, ингибирующего RET-киназу с мутацией G810R, определяли, используя методику анализа CisBio HTRF Kinease TK. Образцы для анализа содержали RET с мутацией G810R, произведенный в Array Biopharma, Inc. (1 нМ фермента – p1982 партия № 160713. Киназу инкубировали с 250 нМ TK-субстрата биотина (CisBio, часть № в каталоге 62TK0PEC) и 1 мМ АТФ вместе с исследуемым соединением в буфере, состоящем из 25 мМ ГЭПЭС, pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,01% Тритон X-100 и 2% ДМСО в объеме 8 мкл. Соединения обычно готовили в виде трехкратного серийного разведения в ДМСО и добавляли в анализ для получения соответствующей конечной концентрации. После 60-минутной инкубации при 22 °C реакцию гасили путем добавления 8 мкл раствора для гашения, содержащего 31,25 нМ Sa-XL665 и 1xTK-Ab-Cryptate в буфере для выявления HTRF (все от CisBio, часть № в каталоге 62TK0PEC). После 1-часовой инкубации при 22 °C определяли степень реакции, используя многомодовый планшет-ридер PerkinElmer EnVision посредством HTRF-выявления на двух длинах волн, и рассчитывали процент от контроля (ПОК), используя логометрический коэффициент эмиссии. Сто ПОК определяли без применения исследуемых соединений, а 0 ПОК определяли, используя предварительно погашенные контрольные реакции. Значения ПОК аппроксимировали 4-параметрической логистической кривой в виде функции от концентрации соединения, а значение IC_{50} соответствовало точке, в которой кривая наилучшего соответствия пересекала 50 ПОК.

[00928] Таблица 5. IC_{50} соединений, которые исследовали в анализе в примерах A, B и C

Пример №	Фермент RET (дикого типа) IC_{50} (нМ)	Фермент RET (V804M) IC_{50} (нМ)	IC_{50}клеток KIF5B-RET pTYR1062 (нМ)	Фермент RET (G810R) IC_{50} (нМ)
1	91,5	758,2	205,6	1026
2	1891,7	3930,6	Н/Д	Н/Д
3	82,9	587,7	143	Н/Д
4	231,4	1969,1	Н/Д	Н/Д
5	457,3	3808,5	Н/Д	3669
6	1518,4	Н/Д	Н/Д	Н/Д
7	105,5	1107,7	364	Н/Д
8	41,5	285,3	146,2	Н/Д
9	18,8	24,6	9,8	128
10	61,2	264,4	163,8	Н/Д
11	93,6	511,3	722,8	Н/Д
12	34,8	328,3	212,8	Н/Д
13	23,1	127,2	54,8	Н/Д
14	199,1	817,4	Н/Д	Н/Д
15	264,6	1038,8	Н/Д	Н/Д
16	69,9	199,1	61,1	Н/Д
17	165,4	1874,7	Н/Д	Н/Д
18	54,7	632,3	366,1	Н/Д
19	24,6	120,1	20,6	Н/Д
20	336,9	1571,7	Н/Д	Н/Д
21	15,5	70,6	25,5	Н/Д
22	16,6	138,1	38	Н/Д
23	15,6	83,9	43,3	Н/Д
24	49	355	310	Н/Д
25	38,1	207,5	330	Н/Д
26	40,6	183,2	165,6	Н/Д
27	15,3	50,4	8,3	636
28	158	1020,9	Н/Д	Н/Д
29	15,5	54,6	8,4	613
30	49,6	236,4	41,1	Н/Д
31	75,8	316,4	137,9	Н/Д
32	90,2	502,2	97,8	Н/Д
33	44,5	215,2	20,8	Н/Д
34	64,9	402,2	72,2	Н/Д

35	8,4	17,3	2,7	133
36	8	20,2	6,3	Н/Д
37	16	39,3	4,7	Н/Д
38	13,3	22	3,6	Н/Д
39	17,2	54,3	12,7	550
40	18,5	70	16,8	632
41	80,2	248,9	48	Н/Д
42	6,7	13,6	1,5	Н/Д
43	12,2	21	5,4	Н/Д
44	20,7	108,2	31,6	195
45	6,3	20,9	2,9	37
46	14,5	44,5	11,2	Н/Д
47	13,7	34,8	4,2	64
48	10	17,3	2,5	Н/Д
49	29,6	169	34,6	1375
50	67,8	585,6	135,5	Н/Д
51	112,7	442,8	Н/Д	Н/Д
52	20,1	49,7	2	Н/Д
53	14,4	27,9	1,3	Н/Д
54	10,8	21,1	1,2	Н/Д
55	22,9	70,7	3,4	Н/Д
56	13,9	35,9	1,2	Н/Д
57	14,8	94,5	12,5	Н/Д
58	68,6	692,1	153,1	Н/Д
59	74,3	401,5	170,7	Н/Д
60	50,5	194,2	93	Н/Д
61	22,4	97,5	17,8	Н/Д
62	13,4	31,9	1,7	92
63	66,5	511,9	150,1	Н/Д
64	19,2	69	10	628
65	9,1	45,7	6,1	Н/Д
66	9,1	27,5	1,5	Н/Д
67	21,6	49,9	11,4	Н/Д
68	19	64,8	13,3	Н/Д
69	14,9	49,7	11,7	Н/Д
70	16,4	46,4	10,1	Н/Д
71	74,6	586,8	80	Н/Д
72	14,7	46,2	2	Н/Д
73	16,3	49,1	1,9	Н/Д
74	11,5	57,4	10,3	Н/Д

75	24,6	50,2	4,7	Н/Д
76	23,9	77,6	54,9	Н/Д
77	16,5	33,3	3	Н/Д
78	25	34,5	2	280
79	43,3	105,7	6,3	755
80	13,9	25,9	2	Н/Д
81	11,2	27	2,6	Н/Д
82	61,3	250,6	58,5	Н/Д
83	34,2	79,6	6,8	1711
84	25,5	128,8	45,6	Н/Д
85	39,8	150,8	91,3	Н/Д
86	16,7	72,5	20	Н/Д
87	5,3	30,7	9,7	463
88	26,2	71	4,2	Н/Д
89	26,9	282,8	38,7	Н/Д
90	29,3	153,9	30,8	Н/Д
91	13,3	52,7	7,9	Н/Д
92	11,3	40,3	6,4	Н/Д
93	9,4	19	1,8	Н/Д
94	16,8	28,8	3,7	Н/Д
95	79,9	478,5	1667	Н/Д
96	48,9	311,9	689,8	Н/Д
97	137,5	602,4	Н/Д	Н/Д
98	208,9	1549,4	Н/Д	Н/Д
99	21,1	100,7	265,2	Н/Д
100	38	100,5	10,6	Н/Д
101	12,8	29,7	1,2	Н/Д
102	11,8	27,5	1	Н/Д
103	61,8	323,2	57,7	Н/Д
104	10,7	20,4	3,1	Н/Д
105	11,2	25	1,2	96
106	24,7	90,3	12,2	Н/Д
107	12,4	51,6	9,4	Н/Д
108	12,6	73,9	5,6	Н/Д
109	18,3	65,2	30	Н/Д
110	22,6	42,8	44,4	Н/Д
111	25,3	255,8	40	Н/Д
112	40,4	243,5	48,5	Н/Д
113	70,5	237,4	168,4	Н/Д
114	65,6	106,8	37,4	Н/Д

115	155,9	321,8	Н/Д	Н/Д
116	86,9	578	136,1	Н/Д
117	46,2	160	39,1	Н/Д
118	49,8	352,6	51	Н/Д
119	69,9	119,7	34,9	Н/Д
120	177,4	846,1	Н/Д	Н/Д
121	276,1	1622,5	Н/Д	Н/Д
122	124,3	580,7	Н/Д	Н/Д
123	51,1	123,4	73,6	Н/Д
124	31,3	104,4	8,9	Н/Д
125	24,1	134,3	32,7	Н/Д
126	222,4	1516,6	Н/Д	Н/Д
127	43,2	191,1	26,5	Н/Д
128	94,8	584,7	113,7	Н/Д
129	21,7	37,8	3,2	Н/Д
130	21	40,5	3,5	Н/Д
131	21	40,7	3,5	Н/Д
132	24,8	68,4	7,6	Н/Д
133	16	31,1	2,4	Н/Д
134	34,5	187,9	68,2	Н/Д
135	22,1	151,2	41,8	Н/Д
136	31,9	196,3	130,5	Н/Д
137	30,3	242,4	226,8	Н/Д
138	164,5	1108,6	Н/Д	Н/Д
139	12,4	22,8	1,4	Н/Д
140	7,9	47	9,2	Н/Д
141	48,1	346,6	115,6	Н/Д
142	56	405,5	169,2	Н/Д
143	50,1	310,5	377,3	Н/Д
144	9,8	22,2	1,1	Н/Д
145	32,3	118,3	9,1	Н/Д
146	19,1	47,6	1,6	Н/Д
147	18,5	44,7	5,6	Н/Д
148	102,7	1153,6	Н/Д	Н/Д
149	131,8	1076,2	Н/Д	Н/Д
150	133,2	1117,3	Н/Д	Н/Д
151	39,5	129,6	77,2	Н/Д
152	49,9	163,6	106	Н/Д
153	230,6	2403,5	Н/Д	Н/Д
154	142,6	962,4	Н/Д	Н/Д

155	21,3	97,2	44,1	Н/Д
156	28,4	108	31	Н/Д
157	21,3	47,2	10,2	Н/Д
158	1716,6	10000	Н/Д	Н/Д
159	25,3	181,2	49,7	Н/Д
160	91	512,3	294,2	Н/Д
161	8,7	19,2	6,1	Н/Д
162	17,4	45,7	9,8	Н/Д
163	28,8	104,4	34,9	Н/Д
164	358,2	4281,1	Н/Д	Н/Д
165	14,6	60,1	37,6	Н/Д
166	1023,9	10000	Н/Д	Н/Д
167	16,7	39,3	9,2	Н/Д
168	5,8	14,6	5,2	Н/Д
169	8,2	35,3	13,7	Н/Д
170	44,3	260,8	162,6	Н/Д
171	29,3	134,2	89,7	Н/Д
172	338,7	3403,3	Н/Д	Н/Д
173	1976,5	10000	Н/Д	Н/Д
174	9,8	17,8	3,2	Н/Д
175	75,8	417,4	272,4	Н/Д
176	26,4	77,5	18,4	Н/Д
177	20,9	46	13,3	Н/Д
178	73,2	429,1	354,2	Н/Д
179	27,1	139	59,6	Н/Д
180	68,6	328,6	362,8	Н/Д
181	83,6	478	78,6	Н/Д
182	191,5	1299,6	Н/Д	Н/Д
183	15,4	41,2	23,4	Н/Д
184	40	379,3	271	Н/Д
185	10,4	93,9	50	Н/Д
186	15,5	68,9	25,4	Н/Д
187	5	15,2	8,3	Н/Д
188	13,7	75,5	44,6	Н/Д
189	9,2	35	36,7	Н/Д
190	22,4	201,9	39,1	Н/Д
191	93,7	1197,3	968,7	Н/Д
192	12,9	50,5	27,3	Н/Д
193	21,1	73,8	26,2	Н/Д
194	70,3	585,5	165,6	Н/Д

195	124,6	1864,5	Н/Д	Н/Д
196	16	200,5	29,5	Н/Д
197	45,3	316,2	179,3	Н/Д
198	18,3	126,7	61,7	Н/Д
199	14,7	107,5	40,3	Н/Д
200	554,4	4088,7	Н/Д	Н/Д
201	10,5	22,7	4,5	165
202	11,6	26,5	18,9	181
203	9,2	68,3	23,3	Н/Д
204	82,3	813,1	Н/Д	495
205	10,7	62,1	6,5	275
206	13,8	91,1	44,2	Н/Д
207	18	92,7	27	496
208	20	87,2	23,9	Н/Д
209	11	141,8	36,3	Н/Д
210	19,7	272,8	94,7	1600
211	84	767,9	445,1	8099
212	19,2	69,4	12	286
213	16,3	137,4	34,3	Н/Д
214	21,4	38,4	14,2	Н/Д
215	30,2	272	110,6	Н/Д
216	195,9	1574,7	Н/Д	Н/Д
217	7,9	45,3	15,5	Н/Д
218	25,3	222	69,5	Н/Д
219	17,3	109,2	43,9	Н/Д
220	33	229,7	57,2	Н/Д
221	10,9	49,9	16,3	Н/Д
222	22,2	59,5	6,3	Н/Д
223	193,6	1614,9	Н/Д	Н/Д
224	14,4	84,5	14,5	Н/Д
225	39,1	316,7	141,6	Н/Д
226	16,9	152,4	20,9	Н/Д
227	18	140,5	26,5	Н/Д
228	33,5	411,4	64,8	Н/Д
229	10,3	213,5	140,45	Н/Д
230	251,3	3206,5	Н/Д	Н/Д
231	12,8	56,9	7,6	Н/Д
232	22,1	122,9	127,3	Н/Д
233	10,5	44	5,3	Н/Д
234	15,1	49,8	5,2	Н/Д

235	26,9	155	32,1	Н/Д
236	30,3	132,7	22,4	Н/Д
237	23,9	74,7	12,6	1169
238	99	573,7	260,9	Н/Д
239	11,9	33,8	4,6	253
240	15,4	51	4,5	245
241	21,7	131	18,1	834
242	13,2	96,2	18,9	284
243	10,6	69,3	9,4	303
244	19,9	91,1	20,9	353
245	36,1	218,5	56,3	1675
246	38,5	299,6	85	3494
247	55,2	306	145,4	Н/Д
248	11,3	55,2	25,4	Н/Д
249	46,4	181,6	27,5	Н/Д
250	76,5	508,2	98,8	Н/Д
251	8,4	31,7	16,7	Н/Д
252	8	16,8	5,4	Н/Д
253	25,3	61,3	38,8	Н/Д
254	120,1	298,9	Н/Д	Н/Д
255	30,7	69,1	12,4	Н/Д
256	24,5	86,8	51,2	Н/Д
257	20,3	88,7	30,6	Н/Д
258	12,3	19,2	1,2	Н/Д
259	16,8	39,1	10,8	Н/Д
260	131,7	534,8	Н/Д	Н/Д
261	24,6	154,7	86,9	Н/Д
262	49,4	337,2	88,8	Н/Д
263	90,8	888,2	318,9	Н/Д
264	30,4	118,7	26,8	Н/Д
265	7,6	19,3	10,8	Н/Д
266	29,4	182,5	32,5	Н/Д
267	18,1	67,1	15,9	Н/Д
268	23,3	128,6	23,1	Н/Д
269	18,8	70,2	4,9	Н/Д
270	16,9	44,8	10,5	Н/Д
271	44,9	137,3	8,6	Н/Д
272	17,9	55,2	14,7	Н/Д
273	21,3	41,6	7,9	Н/Д
274	16,5	64,2	20,2	Н/Д

275	39,9	460,1	124,3	Н/Д
276	640,7	4408,8	Н/Д	Н/Д
277	29,8	242,6	74,9	779
278	22,7	186,3	108,5	858
279	33,4	147,7	20,2	Н/Д
280	226,2	620,7	Н/Д	Н/Д
281	23	140,8	65,3	Н/Д
282	36,1	144,6	31,6	2304
283	17,1	83,7	18,1	1077
284	76,6	693,1	141,6	5741
285	103,4	961,7	Н/Д	10000
286	29,8	93,8	14,1	864
287	17,3	77,8	9,1	Н/Д
288	16,1	80	7,7	Н/Д
289	18	119,4	52,4	Н/Д
290	17,3	158,3	80,5	Н/Д
291	95,4	895,5	956,6	Н/Д
292	14,7	122,6	36,4	Н/Д
293	106,2	904,7	Н/Д	Н/Д
294	15,1	244,4	111,3	Н/Д
295	29	81,4	19,7	Н/Д
296	50,8	247,6	110,8	Н/Д
297	121	737,2	Н/Д	Н/Д
298	94,9	606,4	251,1	Н/Д
299	6,8	14,9	5,6	Н/Д
300	14,8	57,4	13,3	Н/Д
301	6,1	32,6	4,7	52
302	11,8	26,7	13,7	74
303	14,1	28,7	4,6	73
304	22,1	68,3	10,3	136
305	10,7	47,2	5,8	75
306	23,3	95,2	4,3	239
307	25,5	39,8	395,1	Н/Д
308	11,3	28,8	14,5	329
309	7,6	18,1	18	Н/Д
310	14,7	30,8	3,2	67
311	8,3	15,4	3,7	28
312	7,7	35,3	10	43
313	52,1	230,2	107,6	Н/Д
314	14,2	30,7	13,9	66

315	16,5	50,2	12	164
316	18,8	47,5	9,4	165
317	25,9	69,7	6,6	104
318	6,6	15,8	3,5	32
319	17,8	85,6	9,3	160
320	20,6	59,3	3,7	Н/Д
321	9,8	37,3	14,3	65
322	13,7	27,4	8,9	73
323	16,1	30,5	3,6	69
324	8,7	22	1,4	30
325	17,1	70,9	23,4	255
326	103,9	661,8	203,1	Н/Д
327	13,2	22,8	11,7	Н/Д
328	14,9	109,7	19,4	Н/Д
329	112	751	225,8	Н/Д
330	165,9	745,5	Н/Д	Н/Д
331	18,9	137,3	34,5	Н/Д
332	11	48,3	29,8	Н/Д
333	963,6	6081	Н/Д	Н/Д
334	6,6	28,5	18,1	79
335	68,7	221,2	172,9	163
336	16,6	88,9	30,8	241
337	391,6	1085,9	Н/Д	1000
338	11	33,7	15	52
339	726,9	2657,9	Н/Д	5804
340	12,9	33,5	2,2	92
341	7,6	12	4,4	21
342	12,4	32	7,6	58
343	15,1	50,4	20	80
344	27,1	233,5	58,7	168
345	717	3887,4	Н/Д	3617
346	135	1472,2	Н/Д	Н/Д
347	189,6	1812,1	Н/Д	Н/Д
348	31,1	135,4	71,8	Н/Д
349	101,1	627,6	131	Н/Д
350	21,7	185,6	43,4	Н/Д
351	133,5	1286,4	Н/Д	Н/Д
352	89,6	1553,9	229,9	Н/Д
353	87,6	647,4	148,9	Н/Д
354	53	542,9	137,6	Н/Д

355	210	2822,4	Н/Д	Н/Д
356	159,5	2217,3	Н/Д	Н/Д
357	194,6	1446,7	Н/Д	Н/Д
358	7,6	41,3	7,6	38
359	10,9	56,9	7	123
360	88,9	833,3	277,9	Н/Д
361	11,7	74,4	9,2	90
362	4,4	16,9	4,7	19
363	5,5	22,7	3,3	35
364	104,8	972,1	Н/Д	Н/Д
365	347,5	3719,7	Н/Д	Н/Д
366	451,4	2866,2	Н/Д	Н/Д
367	37,1	89,4	41	Н/Д
368	22,6	69,6	5,5	159
369	34,3	55,4	5,2	92
370	19,6	111,5	24,6	Н/Д
371	4,2	19,7	23,6	24
372	18,3	55	18,6	109
373	29,7	233,8	116,5	Н/Д
374	9,8	58,5	23,9	43
375	155,4	749,7	Н/Д	1073
376	93	428,3	168,4	1069
377	57,7	314,8	39,4	754
378	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
379	8,8	21,8	4,8	54
380	7,1	14,7	6,3	41
381	10,3	24,7	15,1	Н/Д
382	20,5	62,9	8,8	Н/Д
383	21,5	43,4	18,3	62
384	5,7	14	2,6	22
385	5,8	26,4	4,7	37
386	9,7	101,9	9,8	67
387	52,7	497	429,3	327
388	22	71	18,6	75
389	13,4	26	1,3	124
390	11,1	37,2	4,3	63
391	6,7	10,6	2	21
392	48,9	212,5	54,2	458
393	6,4	52,8	9,3	58
394	7,5	31	3,5	39

395	26,4	102,8	146,9	146
396	26,5	87,5	115,8	114
397	17,5	40,2	16,8	86
398	230,7	2422,2	Н/Д	8419
399	26,1	56,9	4,1	319
400	13,7	36,6	8,2	189
401	19	33,6	2,9	109
402	11,7	18,5	3,2	71
403	22,3	37,1	2,1	182
404	12,2	31,2	20,7	94
405	8	28,2	12,7	Н/Д
406	12,2	54,9	19,1	73
407	14	47,5	19,7	42
408	30,2	239,8	72,6	Н/Д
409	8,9	12,7	3,3	Н/Д
410	8,7	14,3	3,9	Н/Д
411	150,2	1078,2	Н/Д	Н/Д
412	17,3	89,7	13,6	Н/Д
413	637	3424,7	Н/Д	5467
414	15,8	50,1	16,5	145
415	6,9	24	5,6	Н/Д
416	8,6	38,6	8,6	Н/Д
417	32	58	204,9	89
418	340,2	473,3	Н/Д	Н/Д
419	106,5	176,3	Н/Д	Н/Д
420	147,4	227,9	Н/Д	Н/Д
421	25,7	61,9	70,1	159
422	16,5	30,7	28,9	116
423	23,6	54,1	38,2	144
424	42,2	32,4	137,4	273
425	31,2	70,3	74	195
426	238,4	457	Н/Д	Н/Д
427	41,8	72,8	152,3	1122
428	47,5	104,2	141,5	Н/Д
429	56,2	222,5	745,3	4107
430	334,7	542	Н/Д	Н/Д
431	38,2	102	47,8	854
432	32,2	81,2	9,5	239
433	20,2	48,5	2,7	90
434	6,2	45,2	7,7	32

435	12,4	35,2	2,7	57
436	19,3	96,2	8,7	182
437	21,8	87,2	9,4	95
438	14,9	92,8	28,2	68
439	22	142,6	16,3	118
440	13,2	30	5	Н/Д
441	12,4	49,9	13,8	231
442	15	56,2	6,9	70
443	12,6	47,7	6,5	111
444	15,2	60,4	12,7	Н/Д
445	19,6	161,3	17,2	89
446	26,2	94,8	52,8	241
447	24,8	163	98,3	Н/Д
448	22,9	161,9	80,1	Н/Д
449	85,4	1111,1	417,2	Н/Д
450	20,8	180,6	38	137
451	15,5	84,5	18,3	86
452	9,8	71,2	22,3	109
453	21,4	158,4	24,8	245
454	20,7	189,5	64,3	195
455	25,8	83,8	16,6	231
456	17,7	42,9	11,9	75
457	74,8	395	238,5	470
458	35,6	239,4	82,4	414
459	12,7	70	461,8	297
460	12,3	87,4	22,9	401
461	45,9	357,6	65,6	725
462	22,9	93	63,2	283
463	34,6	190,7	36,4	454
464	39,5	211,9	32,7	312
465	28,6	121,4	21,7	383
466	41,7	203,7	55,7	Н/Д
467	383,8	2091,3	Н/Д	Н/Д
468	20,1	83,1	17,6	Н/Д
469	42,9	208,2	139,2	Н/Д
470	12,5	95,1	29,6	Н/Д
471	44,7	391,4	88,2	Н/Д
472	22	171	47,3	Н/Д
473	19,8	68,1	11	195
474	12,8	141,4	43,5	Н/Д

475	10,1	69,9	25,6	Н/Д
476	9,3	62,8	19,5	Н/Д
477	19,4	173,3	34,7	Н/Д
478	59,9	613,7	116,5	Н/Д
479	728,3	2778,9	Н/Д	Н/Д
480	317,3	1708	Н/Д	1739
481	16,6	88,9	30,8	Н/Д
482	47	Н/Д	Н/Д	10000
483	127	508	Н/Д	Н/Д
484	590,6	3508,1	Н/Д	Н/Д
485	3,7	30,7	32,3	Н/Д
486	397,9	2303,6	Н/Д	Н/Д
487	5,5	35,1	88	78
488	8,4	73	23,9	Н/Д
489	20,5	484,2	73,9	104
490	913,7	10000	Н/Д	10000
491	65,1	358	Н/Д	269
492	20,1	80,5	30,6	55
493	12,8	166,2	17,2	79
494	55,2	307,3	Н/Д	276
495	40,4	358,1	57,6	176
496	118,7	588,3	Н/Д	422
497	110,1	573,8	Н/Д	896
498	71,9	216,1	171,4	194
499	322,1	446,8	Н/Д	3336
500	108,6	2197,9	Н/Д	1205
501	276	3898,7	Н/Д	5553
502	78,1	1145,1	142,1	1034
503	103,7	718,4	Н/Д	970
504	10,2	64,8	9,5	47
505	250,4	3282,6	Н/Д	1670
506	432,1	6553,4	Н/Д	2012
507	49,4	528,9	1223	399
508	45,1	211,1	110,1	292
509	12,8	195,8	38,7	82
510	523,6	6442,1	Н/Д	10000
511	598	10000	Н/Д	1111
512	65,7	719,4	235,1	1093
513	13,9	185,6	29	106
514	26,1	101,1	35,7	207

515	141,8	1027,2	Н/Д	2392
516	114,8	720,7	Н/Д	944
517	265,9	10000	Н/Д	10000
518	478	1164,2	Н/Д	4570
519	10,2	35,1	7,8	42
520	8,2	31,1	5,6	22
521	59,6	402,5	Н/Д	723
522	12,2	98,4	9,6	56
523	11,2	39,3	7,4	63
524	25	154,3	28	111
525	20,4	207,4	35,2	133
526	24,6	123,5	22,7	94
527	24,4	443,8	104,2	261
528	6,4	14,7	3	18
529	115,8	1111,9	Н/Д	698
530	534,8	10000	Н/Д	10000
531	26,9	159,1	34,4	158
532	98,9	471,6	454,3	841
533	454,3	6705,6	Н/Д	6786
534	107,5	2683,6	Н/Д	3297
535	173	1520,5	Н/Д	1050
536	403,9	1511,9	Н/Д	2854
537	317,9	1394,1	Н/Д	3052
538	620,6	4423,4	Н/Д	5231
539	434,8	2716,5	Н/Д	5008
540	329,1	2134,6	Н/Д	4435
541	10,6	89,4	5	106
542	28,8	179,5	33,5	209
543	7,8	91,9	10	80
544	21,7	343	25,2	278
545	90,6	Н/Д	Н/Д	836
546	29,8	243,3	157,7	274
547	68,6	762,1	388	1382
548	33,5	441,1	320,4	395
549	50,7	688,6	481	1088
550	45,2	724,2	218,7	1219
551	60,5	1990,8	130,9	666
552	44,6	311,3	75,3	394
553	138,2	732,8	Н/Д	1775
554	255,7	6537,2	Н/Д	1442

555	19,9	189,4	35	258
556	12,5	22,8	41,8	114
557	29,1	266,5	45,2	420
558	27,7	192,5	34,2	345
559	55,3	508,7	100,1	693
560	23,9	166,7	35,6	280
561	361,7	2985,3	Н/Д	7429
562	37,6	195,9	25,2	176
563	41,7	176,5	51,6	211
564	11,1	17,9	3,1	39
565	13,7	116,3	23,3	168
566	10,1	147,2	51,7	124
567	7,8	140,2	37,9	66
568	35,5	216,6	141,4	331
569	20,8	59,9	9,9	40
570	7,2	28,9	6,5	44
571	8,9	55,3	5,3	48
572	11,2	67,6	36,7	116
573	15,2	94,1	48,3	155
574	28,5	212,1	65,8	119
575	33,2	165,7	219,1	144
576	439,5	3690,9	Н/Д	1217
577	203,6	1673,1	Н/Д	602
578	9,8	43,7	7,6	51
579	9,8	27,4	4,1	32
580	8	25,3	7,4	55
581	8,4	21,4	3,3	35
582	18,2	32,9	11,4	62
583	46,3	308,9	109	642
584	13,7	110,7	23,3	226
585	32,3	304,7	33,4	289
586	25,7	158,9	10,9	251
587	30,8	96,9	13,2	95
588	58,8	513,1	91,4	467
589	57,4	716	136,5	677
590	92,3	443,3	122,6	431
591	122,8	2320,8	Н/Д	2022
592	25	270,7	54,2	280
593	31,9	245,7	42,2	309
594	30,5	85,6	8,45	71

595	45,5	348,4	55,6	Н/Д
597	6	13,6	2,2	25
598	10,9	59,1	10,2	48
599	17	35,8	4,8	94
600	14	79,4	17,7	113
601	17	67,7	11	97
602	7,6	49	7,2	61
603	17,2	68	10	158
604	18,2	43,4	5,9	129
605	784,1	3987,4	Н/Д	6980
606	15,1	119,6	51,7	226
607	21,1	69,4	23,3	320
608	22,9	130,6	488,2	193
609	190,9	983,7	Н/Д	1113
610	27,1	195,1	142,4	296
611	36	150,3	34,9	457
612	13,9	139,4	225,6	258
613	10	27,2	3,2	48
614	19,3	49,8	9,5	76
615	9,6	24	8,9	62
616	23,6	67,9	10,9	Н/Д
617	44,9	118,6	15	Н/Д
618	15,1	148,5	39,4	319
619	14,3	77,4	13,1	286
620	15,8	Н/Д	19	333
621	16,4	83	22,6	260
622	23	196,5	104,8	582
623	31,3	139,5	20,7	363
624	30,3	280,2	34,8	414
625	105,1	718,3	Н/Д	3513
626	20,4	112,7	1071,8	415
627	41	254,4	1667	917
628	18,3	272,7	79	259
629	13,7	125,9	43,4	293
630	16,8	87,5	80,6	270
631	29	244,9	23,6	312
632	38,9	98,9	107,8	507
633	14,5	124,1	45,1	165
634	30,1	251,1	71,4	272
635	17,5	94,8	222,9	228

636	30,7	158,7	100,8	315
637	263,6	1952	Н/Д	2112
638	21,4	237,6	22,4	213
639	105,1	442,8	Н/Д	1131
640	47,3	166,4	801,5	508
641	13,3	88,7	6,9	86
642	27,1	255,4	19,6	930
643	32,4	183,4	17,6	223
644	25,1	203,8	19,7	185
645	12,4	86	10,6	89
646	30,9	207,8	23,5	159
647	34,9	361,6	50,5	279
648	72	575,9	125,7	888
649	112	793,4	Н/Д	1029
650	149,6	1088,8	Н/Д	1017
651	6,5	53,9	48,9	78
652	14,9	181,6	177,5	190
653	12,3	39,5	228,7	108
654	10,2	90,6	10,5	114
655	27,5	79,7	19,8	149
656	6,3	35	4,3	54
657	15,5	86,5	17,7	91
658	19,4	159,3	161,1	191
659	14,7	133,3	14,6	267
660	16,2	106,9	9,1	168
661	36,2	142,4	48,9	274
662	9,8	42,4	10,4	46
663	492,1	5103,1	Н/Д	10000
664	3959,5	10000	Н/Д	10000
665	729,5	3613,2	Н/Д	10000
666	29,6	41,9	27,2	72
667	174,9	493,3	Н/Д	994
668	45,6	133,5	66,1	604
669	22	59,1	28,8	402
670	18,4	67	17,5	194
671	20,7	75,1	23,1	159
672	13	52,3	23,9	148
673	11,1	65,5	21,4	157
674	39,3	105,4	3,2	279
675	30,2	91	2,4	249

676	12,9	30,1	8	141
677	13,5	26,8	5	61
678	17,9	38,4	2,3	55
679	18	33,3	2,3	135
680	5,2	28,9	12	88
681	42,9	226,1	25,2	311
682	24,9	53,3	4,9	106
683	16,5	90,2	11,5	196
684	15,2	40,9	4,3	122
685	19,6	53,2	7,7	498
686	11	40,7	8,6	174
687	14,8	45,4	13,2	81
688	5	11,5	5,4	109
689	12,7	50,4	9	165
690	3,7	12,6	3,7	42
691	21,9	31,5	3	85
692	9,3	38,9	7,8	128
693	6	63,3	14,1	183
694	27,7	74,2	4,8	161
695	21,8	82,1	28,6	204
696	42,4	61	11,7	277
697	34,7	93	8,4	382
698	6,1	16	81,5	114
699	16	26,5	8,8	153
700	78,7	88,5	Н/Д	357
701	6,1	21,3	25,1	162
702	10,7	48,3	10,5	130
703	7,2	26,3	14,7	63
704	21,9	87,4	10,9	218
705	4,6	17,8	24,3	131
706	17	121,7	16,5	4540
707	9,1	36,3	11,6	59
708	43	450	372	1044
709	11	32	8	83
710	53	517	103	467
711	6	11	3	26
712	20	191	29	315
713	17	276	90	284
714	32	303	103	747
715	34	132	66	158

716	125	765	Н/Д	1151
717	23	473	268	1405
718	34	310	85	607
719	16	112	47	123
720	435	3438	938	10000
721	14	30	30	58
722	2	10	3	15
723	3	10	2	13
724	15	95	11	40
725	4	15	2	16
726	44	176	105	214
727	24	195	67	194
728	19	316	80	804
729	7	21	13	35
730	5	12	5	16
731	5	15	8	27
732	96	455	Н/Д	472
733	434	8002	Н/Д	10000
734	52	321	80	694
735	56	568	Н/Д	6169
736	53	993	Н/Д	10000
737	69	295	105	10000
738	40	304	18	10000
739	68	301	96	10000
740	43	320	119	8460
741	217	1315	Н/Д	5702
742	4	24	5	648
743	12	63	6	1119
744	40	218	36	1109
745	128	966	Н/Д	10000
746	28	97	15	1283
747	19	66	12	1490
748	14	81	12	1999
749	25	152	15	2584
750	42	212	23	4308
751	48	256	39	1530
752	143	2665	Н/Д	10000
753	13	72	7	943
754	7	73	16	543
755	143	1197	483	1305
756	6	50	22	81

757	19	537	41	2375
758	29	164	15	570
759	11	137	11	338
760	53	508	76	2594
761	18	134	13	394
762	12	116	11	239
763	22	124	16	3272
764	79	247	418	351
765	578	3799	Н/Д	10000
766	23	361	54	351
767	23	196	13	592
768	11	118	16	1984
769	12	162	36	6870
770	4	24	12	63
771	9	26	4	52
772	8	24	4	30
773	12	10000	9	10000
774	8	45	6	51
775	3	16	5	26
776	10	46	11	94
777	3	13	3	25
778	23	129	19	192
779	19	66	13	58
780	21	91	15	328
781	41	90	7	154
782	33	221	92	520
783	3	43	62	76
784	24	77	17	796
785	37	142	20	1475
786	48	179	13	965
787	22	60	8	541
788	23	93	9	983
789	23	159	8	1022
790	8	35	34	268
791	16	77	19	107
792	13	106	18	92
793	8	47	11	76
794	5	32	7	29
795	16	245	25	122
796	5	34	7	21
797	10	30	11	423

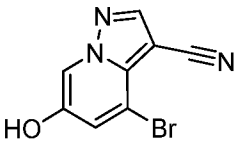
798	9	9	11	222
799	21	37	28	274
800	9	21	6	86
801	114	1078	Н/Д	1744
802	176	818	Н/Д	1214
803	62	213	Н/Д	384
804	71	266	Н/Д	368
805	33	319	72	301
806	33	180	59	276
807	5	21	6	55
808	6	27	5	51
809	8	37	9	73
810	19	78	13	128
811	7	24	9	94
812	16	83	26	158
813	6	23	8	38
814	8	24	9	64
815	9	37	13	87
816	13	39	24	83
817	7	27	29	80
818	38	253	60	431
819	23	149	55	245

Н/Д = нет данных

Синтетические примеры

Синтез интермедиатов

[00929] **Интермедиат P1**



[00930] 4-Бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00931] **Часть A**: Получение O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина

[00932] Стадия 1: Получение трет-бутил(мезитилсульфонил)оксикарбамата. В раствор 2,4,6-триметилбензол-1-сульфонилхлорида (10,0 г, 45,72 ммоль) и трет-бутилгидроксикарбамата (6,088 г, 45,72 ммоль) в МТБЭ (100 мл) при 0°C добавляли ТЭА (14,46 мл, 48,01 ммоль) по каплям при перемешивании. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 минут, и затем нагревали до

температуры окружающей среды, Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), доводили до pH 4 с помощью 1 н. $HCl_{(водн.)}$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение сначала в виде желтоватого масла, которое после сушки в течение ночи при высоком вакууме становится белым твердым веществом (12,89 г, выход 89%). ^{1}H 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).

[00933] Стадия 2: Получение O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина. К ТФК (117 мл, 1521 ммоль) при 0 °C медленно добавляли трет-бутил(мезитилсульфонил)оксикарбамат (39,0 г, 124 ммоль) в течение 25 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, и затем гасили последовательным добавлением измельченного льда и воды. Полученную густую суспензию энергично перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут. Не позволяя осадку на фильтре высохнуть, твердое вещество собирали путем осторожного фильтрования при пониженном давлении с последующим промыванием водой (4 л) до тех пор, пока pH фильтрат не достигнет 6 (Внимание: существует риск взрыва сухого соединения при температуре окружающей среды). Влажный осадок на фильтре растворяли в ДХМ (150 мл) и полученный двухфазный раствор отделяли. Слой ДХМ сушили над $MgSO_4$ в течение 30 минут, и затем фильтровали и промывали ДХМ (420 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде 0,22 М раствора в ДХМ.

[00934] **Часть B**: Получение 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[00935] Стадия 1: Получение 2,4,6-триметилбензолсульфоната 1-амино-3-бром-5-метоксипиридиния В раствор O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (часть A, 26,6 г, 117 ммоль) в ДХМ (570 мл), охлажденному до 0°C, порциями добавляли 3-бром-5-метоксипиридин (22,1 г, 117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, затем дополнительно добавляли 3-бром-5-метоксипиридин (250 мг, 1,39 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 2 часов при 0°C. Реакционную смесь разбавляли Et_2O (600 мл), перемешивали при 0 °C в течение 10 минут, и затем фильтровали при пониженном давлении, промывали Et_2O (3 × 250 мл). При уменьшении объема примерно на 1/3 фильтрат дает дополнительный осадок, который собирали фильтрованием. Оба осадка на фильтре сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (39,3 г, выход 83%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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).

[00936] Стадия 2: Получение этил-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата и этил-4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата. К перемешиваемой с помощью магнитной мешалки белой суспензии 1-амино-3-бром-5-метоксипиридиний 2,4,6-триметилбензолсульфоната (33,24 г, 82,42 ммоль) в ДМФА (82 мл) при температуре окружающей среды добавляли ТЭА (22,98мл, 164,8 ммоль) с последующим добавлением по каплям этилпропиолата (16,71 мл, 164,8 ммоль). После интенсивного перемешивания в течение 2 дней реакцию медленно останавливали посредством добавления порциями к быстро перемешиваемой ледяной воде (820 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут, и затем фильтровали при пониженном давлении. Собранное твердое вещество промывали водой и сушили на воздухе, получая указанные в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества в изомерном соотношении около 4:1 (по данным ^{1}H ЯМР) с 6-Br изомером в качестве основного изомера (21 г). Влажная твердая смесь изомеров (около 75% масс./масс.) была непосредственно использована на стадии 3 без дополнительной очистки. МС (apci) m/z=298,9, 300,9 (M+H). Соотношение региоизомеров определяли по химическому сдвигу MeO в ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,98 (изомер 6-Br) в сравнении с 3,83 (4-Br изомер).

[00937] Стадия 3: Получение 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (P1) и 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина. Изомерную смесь этил 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата и этил 4-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]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 с последующим перемешиванием при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении и промывали водой. Водный фильтрат и осадок на фильтре обрабатывали независимо. Осадок на фильтре суспендировали в МТБЭ и фильтровали при пониженном давлении для удаления нерастворимых примесей. Фильтрат МТБЭ сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина в виде твердого вещества бежевого цвета (около 98:2 6-/4-Br; 5,08 г). МС (apci) m/z=226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,26 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 3,94 (с, 3H). Независимо исходный водный фильтрат реакционной смеси экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ (50 мл), и затем

фильтровали для удаления нерастворимых примесей. Концентрирование фильтрата ДХМ при пониженном давлении с последующей хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/смесь изомеров гексана) давало вторую партию 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (интермедиат P1) в виде белого твердого вещества (пятно с более высоким R_f, 2,06 г), а также указанное в заголовке минорное изомерное соединение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин (интермедиат P2) также в виде белого твердого вещества (пятно с более низким R_f, 1,32 г). МС (apci) m/z=226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,02 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,80 (с, 3H).

[00938] Стадия 4: Получение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегида. Раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (5,0 г, 22 ммоль) в ДМФА (220 мл) охлаждали до 0°C, и затем медленно добавляли $POCl_3$ (6,2 мл, 66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили водой (220 мл) и подщелачивали 6 M $NaOH_{(водн.)}$ до pH 9-10. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, и затем фильтровали при пониженном давлении. Твердое вещество последовательно промывали водой и МТБЭ. Собранное твердое вещество суспендировали в ДХМ (500 мл), перемешивали на ультразвуковой бане в течение 30 минут, и затем фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат сохраняли, а осадок на фильтре растворяли в воде (300 мл) и экстрагировали ДХМ. Органические экстракты вместе с оставшимся фильтратом ДХМ объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4, затем фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,84 г, выход 86%). МС (apci), m/z=256,9 (M+H).

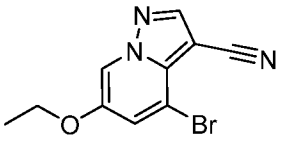
[00939] Стадия 5: Получение оксима 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегида. К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегида (4,84 г, 19,0 ммоль) в EtOH (253 мл) при температуре окружающей среды добавляли воду (127 мл) и гидрохлорид гидроксиламина (1,98 г, 28,5 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение ночи реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировади в воде (150 мл), и затем медленно добавляли насыщенный $NaHCO_{3(водн.)}$ (30 мл). После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды суспензию фильтровали при пониженном давлении и осадок на фильтре последовательно промывали H_2O (500 мл) и МТВЕ (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси изомеров E/Z 2:1 (5,13 г (количественный выход), которую использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки. МС (apci) m/z=271,9 (M+H).

[00940] Стадия 6: Получение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. E/Z смесь 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегидоксима (4,95 г, 18,33 ммоль) в уксусном ангидриде (172,9 мл, 1833 ммоль) перемешивали при 140 °C в течение 25 ч, и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную суспензию дополнительно охлаждали на ледяной бане в течение 15 минут, и затем фильтровали при пониженном давлении и последовательно промывали водой и МТБЭ, получая указанное в заголовке соединение (3,74 г, выход 81%).^{1}H ЯМР (d^6-ДМСО) δ 8,70 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

[00941] Стадия 7: Получение 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (50,0 г 198,4 ммоль) в DCE (500 мл) добавляли $AlCl_3$ (79,34 г, 595,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали 19 ч при 76 °C в атмосфере $N_{2(г)}$, и затем охлаждали до комнатной температуры. Используя ТГФ (1750 мл) в качестве промывочного растворителя, реакционную смесь выливали в механически перемешиваемую суспензию декагидрата сульфата натрия (10 экв., 639 г) в ТГФ (1000 мл). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали дополнительным количеством ТГФ (2 × 250 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении и полученное твердое вещество сушили в высоком вакууме в течение 3 дней, получая указанное в заголовке соединение (46,18 г, выход 98%) достаточной чистоты для последующего использования. ^{1}H ЯМР (d^6-ДМСО) δ 10,48 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,64 (3, 1H).

[00942] **Интермедиат P5**

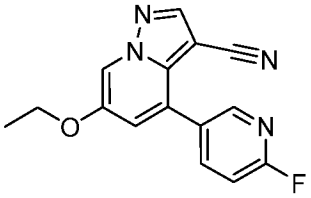


[00943] 4-бром-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00944] Раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1;** 4,0 г, 16,80 ммоль) в DMA (100 мл) добавляли $K_2CO_{3(тв)}$ (7,0 г, 51 ммоль) и йодэтаном (2,0 мл, 25 ммоль), и затем перемешивали в течение 3 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и затем выливали в смесь 1:1 NH_4OH/вода. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество

выделяли, получая указанное в заголовке соединение (4,35 г, выход 97%) достаточной чистоты для последующего использования.

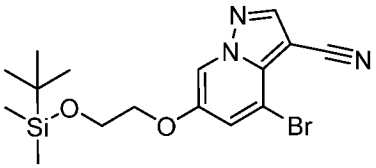
[00945] Интермедиат P6



[00946] 6-Этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00947] В сосуде под давлением в раствор 4-бром-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P5**; 500 мг, 1,88 ммоль) в диоксане (9,40 мл) последовательно добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (629 мг, 2,82 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (217 мг, 0,188 ммоль) и 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (4,70 мл, 9,40). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$, и затем сосуд герметизировали. Смесь перемешивали 8 ч при 90°C, и затем в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (25-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 94%). МС (apci) m/z=283,1 (M+H).

[00948] Интермедиат P25

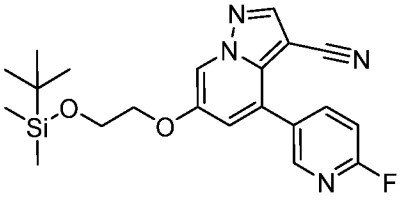


[00949] 4-бром-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00950] Смесь (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (451 мкл, 2,10 ммоль), 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1;** 500 мг, 2,10 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (871 мг, 6,30 ммоль) в ДМФА (10,5 мл) перемешивали в течение 1 дня при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Полученные органические экстракты были непосредственно очищены посредством

хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (420 мг, выход 49%).

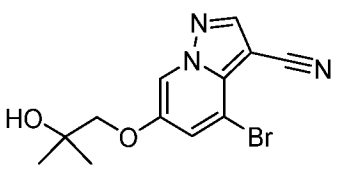
[00951] Интермедиат P26



[00952] 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00953] В сосуде под давлением в раствор 4-бром-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P25**; 420 мг, 1,06 ммоль) в диоксане (10,6 мл) последовательно добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (355 мг, 1,59 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (61,2 мг, 0,530 ммоль) и 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (2,65 мл, 5,30). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$, и сосуд герметизировали. Смесь перемешивали 8 ч при 90°C, и затем в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-15% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента), получая загрязненное указанное в заголовке соединение. Загрязненное соединение повторно очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (351 мг, выход 80%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d* $_6$) δ:8,81 (д, 1H, J=2,0 Гц), 8,61 (с, 1H), 8,48 (д, 1H, J=2,7 Гц), 8,25 (тд, 1H, J=7,8, 2,7 Гц), 7,47 (д, 1H, J=1,9 Гц), 7,38 (дд, 1H, J=7,8, 2,3 Гц), 4,21 (т, 2H, J=4,3 Гц), 3,97 (т, 2H, J=4,7 Гц), 0,86 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

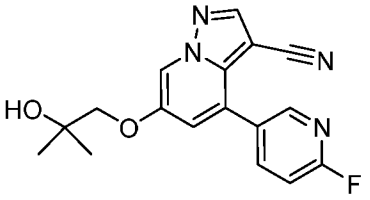
[00954] Интермедиат P41



[00955] 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00956] В сосуде под давлением к смеси 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1;** 10,0 г, 42,0 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (17,4 г, 126) ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли 2,2-диметилоксиран (36,9 мл, 420 ммоль). После герметизации сосуда реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 60 °C, затем в течение 12 ч при 85 °C. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды. Смесь имеющую комнатную температуру выливали в воду (400 мл), затем перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении и осадок на фильтре промывали водой. Твердое вещество собирали и сушили при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (11 г, выход 84%).

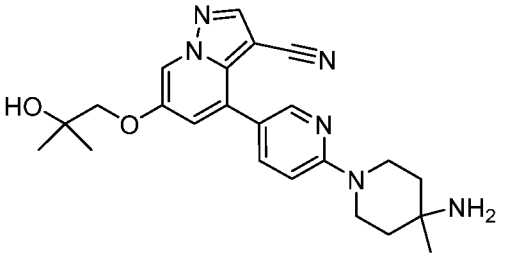
[00957] **Интермедиат P42**



[00958] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00959] К смеси 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P41**; 10,0 г, 32,2 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (10,8 г, 48,4 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,12 г, 0,967 ммоль) в диоксане (200 мл). добавляли 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (64,5 мл, 129 ммоль). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$, затем перемешивали в течение 12 ч при 85 °C в атмосфере $N_{2(г)}$. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь выливали в холодную воду (1,5 л). pH смеси доводили до около 6 добавлением 10% лимонной кислоты. После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды суспензию фильтровали при пониженном давлении. Твердое вещество собирали и сушили при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10 г, выход 95%).

[00960] **Интермедиат P46**

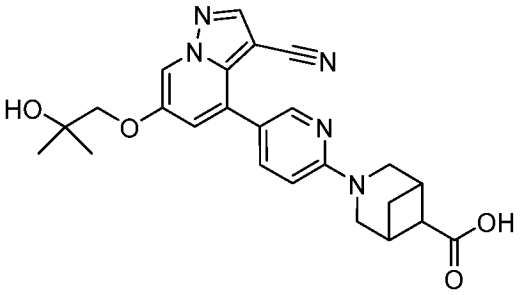


[00961] 4- (6- (4-амино-4-метилпиперидин-1-ил) пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00962] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 100 мг, 0,306 ммоль) в DMA (2,04 мл) последовательно добавляли трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (98,5 мг, 0,460 ммоль) и DIEA (107 мкл, 0,613 ммоль). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$, затем перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и промывали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (22,4 мг, 50% выход) с чистотой достаточной для стадии 2. МС (apci) m/z = 521,3 (M+H).

[00963] Стадия 2: Получение 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (160 мг, 0,307 ммоль) в ДХМ (1,54 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,8 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут при температуре окружающей среды в смесь добавляли дополнительное количество ТФК (1 мл) и перемешивали еще 1 час при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (110 мг, 85% выход). МС (apci) m/z = 421,2 (M+H).

[00964] **Интермедиат P47**



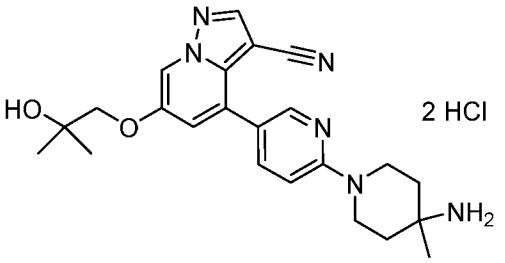
[00965] 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновая кислота

[00966] Стадия 1: Получение метил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 103,4 мг, 0,3169 ммоль) в DMA (2,11 мл) последовательно добавляли метил 3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (88,52 мг, 0,5703 ммоль) и DIEA (110,7 мкл, 0,6337 ммоль), и затем продували $Ar_{(г)}$ в течение 5 минут. Смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C, затем в течение 4 ч при 100 °C до добавления ТЭА (0,2 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C, затем в течение 4 дней при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и промывали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (134 мг, 58% выход). МС (apci) m/z = 462,2 (M+H).

[00967] Стадия 2: Получение 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В раствор метил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (134 мг, 0,290 ммоль) в EtOH (2,90 мл) добавляли 2 M NaOH (водн.) (436 мкл). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды pH смеси доводили до pH 4 добавлением 2,0 н. $HCl_{(водн.)}$, и затем pH водного слоя доводили обратно до pH 7 добавлением насыщенного $NaHCO_{3(водн.)}$. Водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором

хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 77%). МС (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[00968] Интермедиат P48



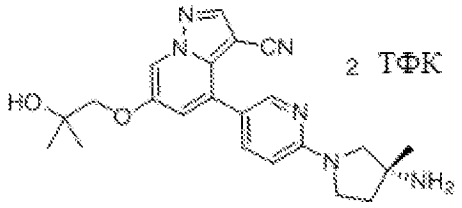
[00969] Дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[00970] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 2,535 г, 7,768 ммоль) в ДМСО (6,1 мл) последовательно добавляли трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (1,998 мг, 9,322 ммоль) и DIEA (4,06 мл, 23,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в 80 мл воды, разбавляли 80 мл гептана и перемешивали в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали 25 мл воды, затем 25 мл гептана. Выделенные твердые вещества сушили при пониженном давлении в течение 18 часов, с получением указанного в заголовке соединение (4,04 г, выход 99,9%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 521,3 (M+H)

[00971] Стадия 2: Получение дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридина-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (4,04 г, 7,76 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали до 0 °C. В реакционную смесь добавляли ТФК (5,98 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и охлаждали до 0 °C, и затем добавляли 5-6 н. раствор хлористого водорода в 2-пропаноле (15,5 мл, 77,5

ммоль) и перемешивали в течение 15 минут при 0 °C. Реакционную смесь разбавляли 20 мл MTBE, фильтровали и твердые вещества промывали 20 мл 1: 1 MTBE: MeOH. Выделенные твердые вещества сушили при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3,37 г, выход 88%). МС (apci) m/z = 421,2 (M+H).

[00972] Интермедиат P49



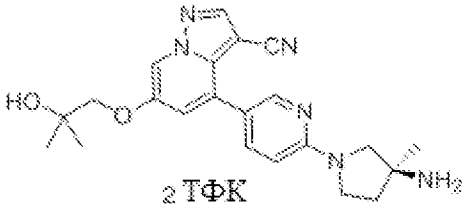
[00973] бис (2,2,2-трифторацетат) (R)-4-(6-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин 3-карбонитрил

[00974] Стадия 1: Получение трет-бутил (R)-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамат. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 750 мг, 2,30 ммоль) и трет-бутилового эфира (R)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты HCl (644 мг, 3,22 ммоль) в ДМСО (4,6 мл) добавляли DIEA (1,2 мл, 6,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли холодной водой и перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали водой. Выделенные твердые вещества сушили при пониженном давлении в течение 48 часов, получая указанное в заголовке соединение (1,05 г, выход 90%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 507,3 (M+H)

[00975] Стадия 2: бис (2,2,2-трифторацетат) (R)-4-(6-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор (R)-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,05 г, 2,07 ммоль) в 3 мл ДХМ добавляли ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (4 мл) и толуолом (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении и

сушили при пониженном давлении в течение 2 дней, получая указанное в заголовке соединение с количественным выходом. МС (apci) m/z = 407,3 (M+H).

[00976] Интермедиат P50



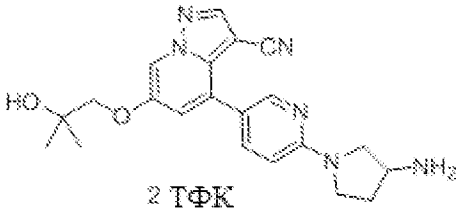
[00977] бис (2,2,2-трифторацетат) (S)-4-(6-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[00978] Стадия 1: Получение трет-бутил (S)-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 700 мг, 2,15 ммоль) и трет-бутилового эфира (S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбаминовой кислоты HCl (601 мг, 3,0 ммоль) в ДМСО (4,3 мл) добавляли DIEA (1,1 мл, 6,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли холодной водой и перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали водой. Выделенные твердые вещества сушили при пониженном давлении в течение 48 часов, получая указанное в заголовке соединение (950 мг, выход 87%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 507,3 (M+H)

[00979] Стадия 2: Получение бис(2,2,2-трифторацетата) (S)-4-(6-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил (S)-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (950 мг, 1,88 ммоль) в 3 мл ДХМ добавляли ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (4 мл) и толуолом (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении и сушили при пониженном давлении в течение 2 дней, получая указанное в заголовке соединение с количественным выходом. МС (apci)

m/z = 407,2 (M+H).

[00980] Интермедиат P51

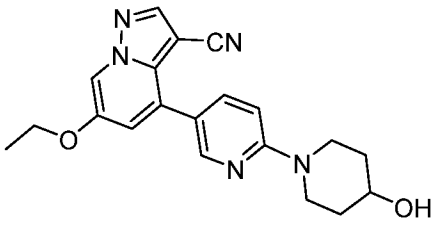


[00981] бис (2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[00982] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ила)пирролидин-3-ил)карбамата. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 850 мг, 2,60 ммоль) и 3-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидина (679 мг, 3,65 ммоль) в ДМСО (5,2 мл) добавляли DIEA (1,36 мл, 7,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли холодной водой и перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали водой. Выделенные твердые вещества сушили при пониженном давлении в течение 48 часов, получая указанное в заголовке соединение (1,26 г, выход 98%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 493,3 (M+H)

[00983] Стадия 2: Получение бис(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидина -3-ил)карбамата (950 мг, 1,88 ммоль) в 3 мл ДХМ добавляли ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (4 мл) и толуолом (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении и сушили при пониженном давлении в течение 2 дней, получая указанное в заголовке соединение с количественным выходом. МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

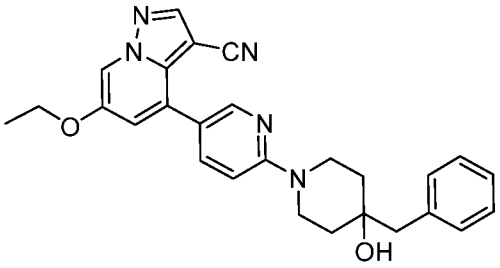
[00984] Интермедиат P52



[00985] 6-этокси-4-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00986] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,500 г, 1,77 ммоль) в ДМСО (3,5 мл) добавляли ТЭА (0,741 мл, 5,31 ммоль) и пиперидин-4-ол (269 мг, 2,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 5 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в ледяную воду. Полученные твердые вещества выделяли фильтрованием при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (501 мг, 1,38 ммоль, 77,8% выход). МС (apci) m/z = 364,2 (M+H).

[00987] Интермедиат P53

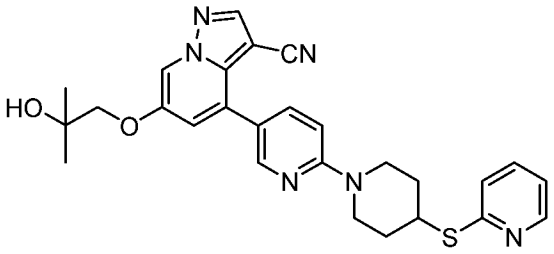


[00988] 4-(6-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00989] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 30 мг, 0,106 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли ТЭА (0,044 мл, 0,319 ммоль) и 4-бензилпиперидин-4-ол (40,7 мг, 0,213 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$, затем водой. Объединенные водные промывки дополнительно экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 0,0860 ммоль, 80,9% выход). МС (apci) m/z =

454,2 (M+H).

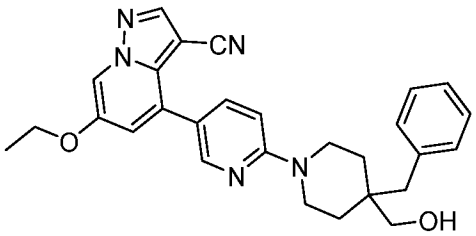
[00990] Интермедиат P54



[00991] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илтио)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[00992] В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 210 мг, 0,64 ммоль) и 2-(пиперидин-4-илсульфанил)пиридина (357 мг, 1,84 ммоль) в DMA (1,6 мл) добавляли ТЭА (628 мкл, 4,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 61% выход). МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[00993] Интермедиат P55

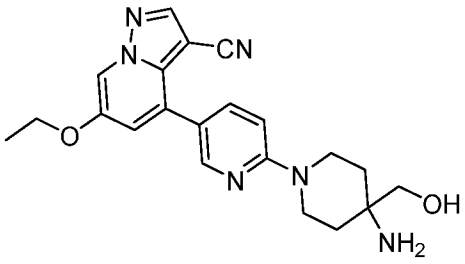


[00994] 4-(6-(4-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[00995] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6,** 100,5 мг, 0,3560 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли гидрохлорид (4-бензилпиперидин-4-ил)метанола (151,5 мг, 0,6267 ммоль) и карбонат цезия (812,0 мг, 2,492 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$. Объединенные водные слои

экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (118,2 мг, 0,2528 ммоль, 71,00% выход). МС (apci) m/z = 468,2 (M+H).

[00996] Интермедиат P56



[00997] 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

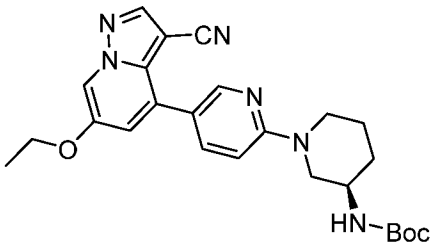
[00998] Стадия 1: Получение метил 4-((трет-бутоксикарбонил) амино)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата. В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 303,4 мг, 1,075 ммоль) в ДМСО (21,50 мл) добавляли метиловый эфир 4-N-Boc-амино-пиперидин-4-карбоновой кислоты (416,5 мг, 1,612 ммоль) и карбонат калия (297,1 мг, 2,150 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4\ (тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (76,7 мг, выход 13,7%) достаточной чистоты для стадии 2. МС (apci) m/z=521,2 (M+H).

[00999] Стадия 2: Получение трет-бутил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)карбамата. В раствор борогидрида лития (0,0120 мл, 0,365 ммоль) в ТГФ (0,912 мл) добавляли метил 4-((трет-бутоксикарбонил) амино)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло) [1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (47,5 мг, 0,0912 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным

раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над безводным $MgSO_4$ и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде неочищенного соединения (65,9 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (apci) m/z = 493,2 (M+H).

[001000] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ила)карбамата (65,9 мг, 0,134 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,2 мл, 2,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3. Водную фракцию экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35,6 мг, выход 68%). МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

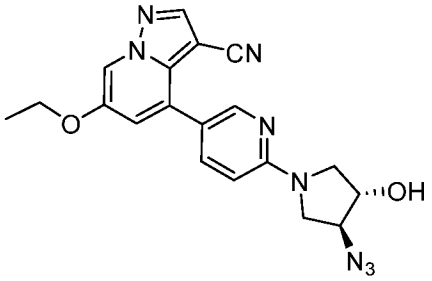
[001001] **Интермедиат P57**



[001002] трет-бутил (R)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамат

[001003] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,147 г, 0,521 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (209 мг, 1,04 ммоль) и карбонат цезия (216 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110 °C в течение 72 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и разбавляли насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали дополнительным количеством ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,216 ммоль, 41,5% выход). МС (apci) m/z=463,2 (M+H).

[001004] Интермедиат P58



[001005] 4-(6 -((3S, 4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

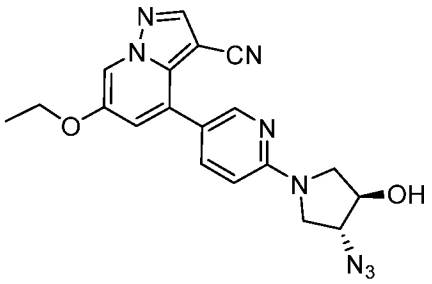
[001006] Стадия 1: Получение (3S,4S)-трет-бутил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата. Раствор трет-бутил-6-окса-3-азабицикло [3.1.0]гексан-3-карбоксилата (15,42 г, 83,25 ммоль), хлорида (R)-N,N'-бис(3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиаминохрома (III) (0,5904 г, 0,8325 ммоль), карбонат калия (13,81 г, 99,90 ммоль) и азидотриметилсилана (12,79 мл, 91,58 ммоль) продували азотом и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. В реакционную смесь добавляли силикагель (30 г) и воду (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 72 часов. Раствор фильтровали через слой целита и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-50% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (18,5 мг, 81,05 ммоль, выход 97,36%) с достаточной чистотой для стадии 2.

[001007] Стадия 2: Получение дигидрохлорида (3S,4S)-4-азидопирролидин-3-ола. В раствор трет-бутил (3S,4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (0,500 г, 2,19 ммоль) в ДХМ (2,19 мл) добавляли 6 М HCl в ИПС (4,5 мл, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,440 г, 2,19 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 129,1 (M+H).

[001008] Стадия 3: Получение 4-(6-((3S,4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3- карбонитрила. В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,300 г, 1,06 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,70 мл, 21,3 ммоль) и дигидрохлорид (3S,4S)-4-азидопирролидин-3-ола (0,427 г, 2,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 24 часов. После охлаждения до

температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,220 г, 0,564 ммоль, выход 53,0% на двух стадиях). МС (apci) m/z = 391,15 (M+H).

[001009] Интермедиат P59



[001010] 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

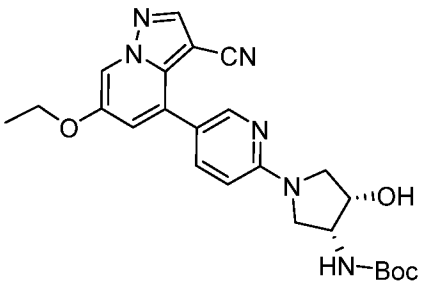
[001011] Стадия 1: Получение (3R,4R)-трет-бутил-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата. Раствор трет-бутил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (15,42 г, 83,25 ммоль), хлорида (1S, 2S)-(-)- [1,2-циклогександиамино-N, N'-бис (3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)]хрома (III) (1,181 г, 1,665 ммоль) и азидотриметилсилана (12,79 мл, 91,58 ммоль) продували азотом и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем добавляли карбонат калия (13,81 г, 99,90 ммоль) в MeOH (100 мл) и реакционную смесь перемешивали еще 5 часов при комнатной температуре. Раствор фильтровали через слой целита и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и воде. Водную фракцию экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в гексане в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (18,5 мг, 81,05 ммоль, выход 97,36%) с достаточной чистотой для стадии 2.

[001012] Стадия 2: Получение дигидрохлорида (3R,4R)-4-азидопирролидин-3-ола. В раствор трет-бутил (3R, 4R)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (0,500 г, 2,19 ммоль) в ДХМ (2,19 мл) добавляли 6 М HCl в ИПС (4,5 мл, 27 ммоль), Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,440 г, 2,19 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 129,1 (M+H).

[001013] Стадия 3: Получение 4-(6-((3R,4R)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила. В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,300 г, 1,06 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,70 мл, 21,3 ммоль) и дигидрохлорид (3R, 4R)-4-азидопирролидин-3-ола (0,427 г, 2,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,205 г, 0,525 ммоль, выход 49,4% на двух стадиях). МС (apci) m/z = 391,2 (M+H).

[001014] Интермедиат P60

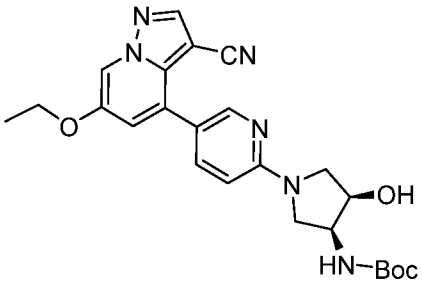


[001015] трет-бутил ((3R,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамат

[001016] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,215 г, 0,762 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,663 мл, 3,81 ммоль) и трет-бутил ((3R, 4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамат (0,231 г, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством

хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,347 г, 0,747 ммоль, выход 98,1%). МС (apci) m/z = 465,3 (M+H).

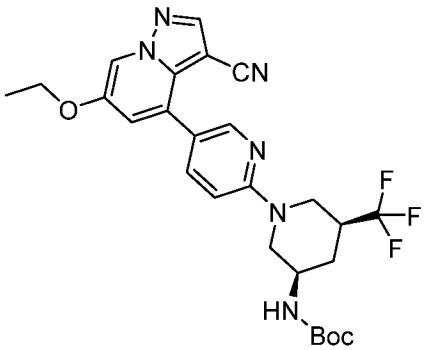
[001017] Интермедиат P61



[001018] трет-бутил ((3S,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамат

[001019] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,215 г, 0,762 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,663 мл, 3,81 ммоль) и трет-бутил ((3S, 4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамат (0,231 г, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,284 мг, 0,611 ммоль, выход 80,3%). МС (apci) m/z = 465,2 (M+H).

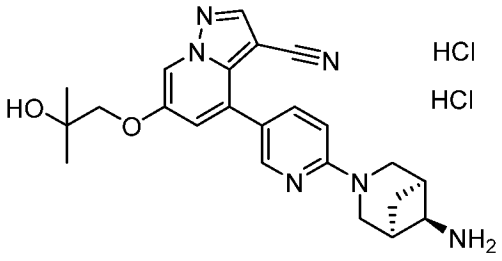
[001020] Интермедиат P62



[001021] трет-бутил ((3R,5S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)пиперидин- 3-ил)карбамат

[001022] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,060 г, 0,21 ммоль) в ДМСО (0,4 мл) добавляли карбонат калия (0,15 г, 1,1 ммоль) и трет-бутил ((3R, 5S)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)карбамат (0,171 г, 0,638 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,0538 мг, выход 47,7%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 531,2 (M+H).

[001023] Интермедиат P63



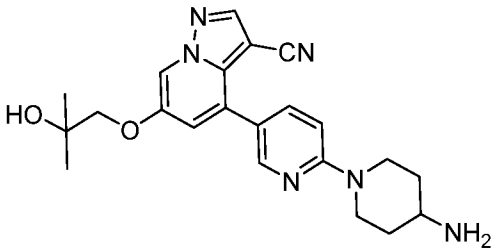
[001024] Дигидрохлорид 4-(6-((1R,5S,6R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001025] Стадия 1: Получение трет-бутил ((1R,5S,6R)-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 200 мг, 0,57 ммоль) и трет-бутил ((1R,5S,6R)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата (169 мг, 0,80 ммоль) в ДМСО (0,57 мл) добавляли DIEA (298 мкл, 1,71 ммоль)). В атмосфере $N_{2\ (г)}$ реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (5,7 мл). Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали водой (3 × 5 мл), затем MTBE (3 × 5 мл). Выделенные твердые вещества сушили при пониженном давлении, а фильтрат MTBE упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-50% ACN в воде). Твердый осадок и продукт хроматографии объединяли и упаривали при пониженном давлении, с получением

указанного в заголовке соединения (292 мг, выход 98%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 519,20 (M+H)

[001026] Стадия 2: Получение дигидрохлорида 4-(6-((1R,5S,6R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси -2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил ((1R,5S,6R)-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил))пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата (148 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (571 мкл) по каплям добавляли HCl(конц.) (476 мкл, 5,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Добавляли MTBE (1 мл) и наблюдали образование суспензии. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали 10% MeOH в MTBE (3 × 1 мл) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (114 мг, выход 81%). МС (apci) m/z = 419,15 (M+H).

[001027] Интермедиат P64



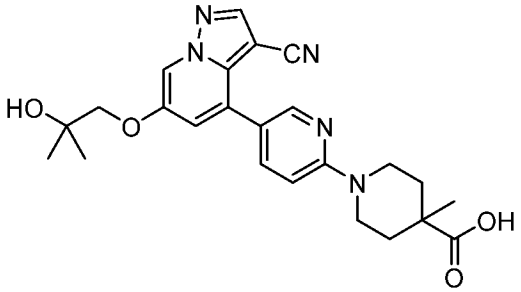
[001028] 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001029] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 205 мг, 0,628 ммоль) и трет-бутилпиперидин-4-илкарбамат (252 мг, 1,26 ммоль) в DMA (2,09 мл) добавляли DIEA (549 мкл, 3,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый

количественный выход, 319 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 507,20 (M+H)

[001030] Стадия 2: Получение 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидина -4-ил)карбамата (319 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (3,15 мл) и добавляли ТФК (3,14 мл, 40,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендируют в ДХМ и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (37 мг, выход 53%) МС (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[001031] Интермедиат P65



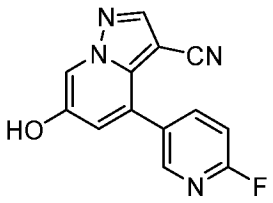
[001032] 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

[001033] Стадия 1: Получение метил 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 1,04 мг, 3,19 ммоль) и метилового эфира 4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (1,00 мг, 6,37 ммоль) в ДМСО (3,2 мл) добавляли DIEA (1,67 мл, 9,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc в гексане в

качестве градиента элюента), с получением указанного в заголовке соединение (1,40 г, выход 95%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 464,2 (M+H).

[001034] Стадия 2: Получение 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидина -4-карбоновой кислоты. В раствор метил 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (1,40 г, 3,02 ммоль) в ТГФ (15 мл) и MeOH (15 мл) и добавляли гидроксид калия (4,53 мл, 9,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали Et_2O. Водный слой подкисляли до pH 5, используя 4 н. HCl, и экстрагировали 4: 1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты промывали водой. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением указаного в заголовке соединения (1,20 г, выход 88% на двух стадиях) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 450,2

[001035] **Интермедиат P66**

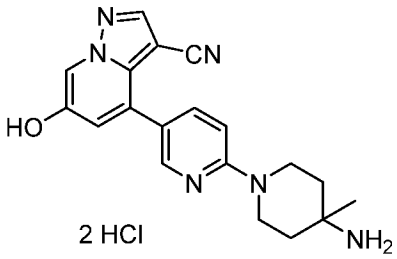


[001036] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001037] В сосуде под давлением в раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1**; 15,4 г, 64,7 ммоль) в диоксане (320 мл) последовательно добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (15,2 г, 67,9 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (3,74 г, 3,23 ммоль) и 2 M $Na_2CO_{3(водн.)}$ (97 мл, 194 ммоль). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$, и затем сосуд герметизировали. Смесь перемешивали 16 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли МТБЭ и экстрагировали 1 M NaOH. Объединенные водные слои экстрагировали MTBE. Объединенные водные слои подкисляли до pH 4 с помощью 4 M HCl. Суспензию фильтровали и промывали водой с получением очищенного указанного в заголовке соединения (14,8 г, 72% выход). МС (apci) m/z = 253,1 (MH) ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 8,48-8,47 (д, 1H), 8,41-8,40 (д, 1H), 8,26-8,21 (м, 1H), 7,38-7,36 (м, 1H), 7,31-

7,30 (д, 1H).

[001038] Интермедиат P67



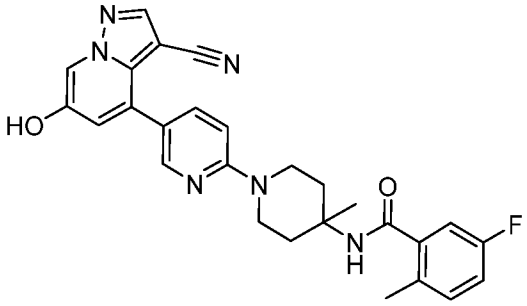
[001039] Дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001040] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ила) арбамата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P66**; 3,0 г, 9,44 ммоль) и трет-бутил-4-метилпиперидин-4-илкарбамата (2,83 мг, 13,2 ммоль) в ДМСО (12 мл) добавляли DIEA (4,93 мл, 28,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли до pH 5 с использованием 10% раствора лимонной кислоты и перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Суспензию фильтровали и осадок промывали водой. Выделенные твердые вещества растворяли в 4: 1 ДХМ:ИПС и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-75% EtOAc в ДХМ), получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход 4,23 г) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 449,3 (M+H)

[001041] Стадия 2: Получение дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (предполагаем 4,23 г) 9,44 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли HCl (5-6 н. раствор в 2-пропаноле, 28,3 мл, 142 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли MTBE (30 мл) и перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Суспензию фильтровали и промывали MTBE (50 мл) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,18 г, 55% выход на двух

стадиях). МС (apci) m/z = 349,2 (M+H).

[001042] Интермедиат P68

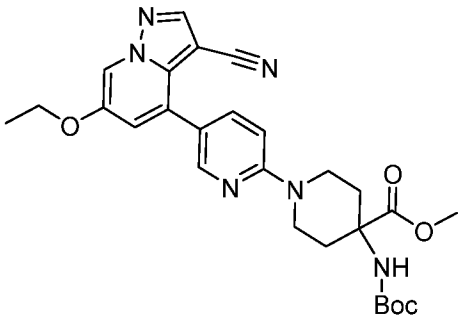


[001043]

[001044] N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2 метилбензамид

[001045] В раствор дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P67**; 503 мг, 1,19 ммоль), 5-фтор-2-метилбензойной кислоты (552 мг, 3,58 ммоль) и HATU (1,36 г, 3,58 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли DIEA (1,7 мл, 9,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (4 мл) и добавляли NaOH (5,97 мл, 11,9 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и промывали водой. pH доводили до 5 с помощью AcOH, и затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 50-100% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (534 мг, выход 92%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 485,2 (M+H).

[001046] Интермедиат P69

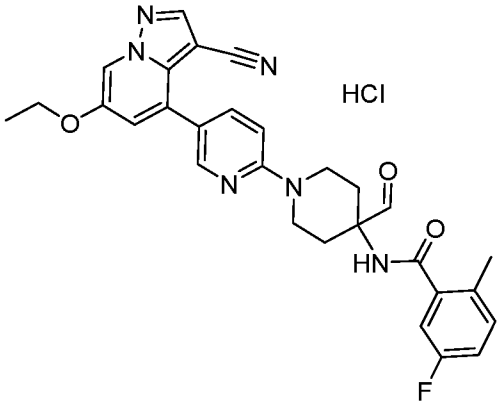


[001047] метил 4 -((трет-бутоксикарбонил) амино)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-

а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

[001048] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р6**, 0,700 г, 2,480 ммоль) в ДМСО (4,96 мл) добавляли DIEA (1,296 мл, 7,439 ммоль) и метил 4 -((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-4-карбоксилат (0,8968 г, 3,472 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°С в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси гексанов в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,003 г, 1,927 ммоль, выход 77,69%). МС (apci) m/z = 521,3 (M+H).

[001049] **Интермедиат Р70**



[001050] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[001051] Стадия 1: Получение метил-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата. В раствор метил 4 -((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (**интермедиат Р69**, 0,8 г, 1,5 ммоль) в ДХМ добавляли ТФК. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем упаривали при пониженном давлении. Затем к смеси добавляли HCl в изо-PrOH (6 н.) для осаждения продукта. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем упаривали, с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 0,65 г, 1,5 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 421,25 (M+H).

[001052] Стадия 2: Получение метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-

ил)пиридин-2-ил)-4-(5-фтор-2-метилбензамидо)пиперидин-4-карбоксамида. В раствор метил-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,65 г, 1,5 ммоль) в ДХМ (31 мл) добавляли 5-фтор-2-метилбензойную кислоту (0,36 г, 2,3 ммоль) и HATU (0,88 г, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли каталитическое количество DMAP. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 1-10% MeOH в $CHCl_3$ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 1,4 ммоль, 93% выход на двух стадиях) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 557,2 (M+H).

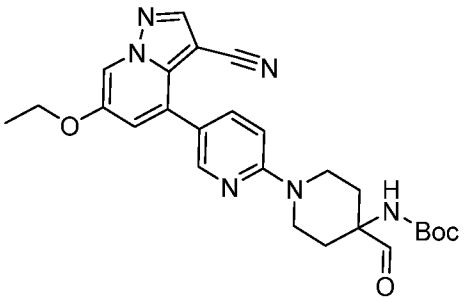
[001053] Стадия 3: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида. В раствор метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(5-фтор-2-метилбензамидо)пиперидин-4-карбоксилата (750 мг, 1,35 ммоль) в ТГФ (26,949 мл) при 0 °C добавляли борогидрид лития (117 мг, 5,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором лимонной кислоты. Органический экстракт сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане, затем 1-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 1,32 ммоль, выход 98,3%) с достаточной чистотой для стадии 4. МС (apci) m/z = 529,1 (M+H).

[001054] Стадия 4: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)- 5-фтор-2-метилбензамида. В раствор N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ила)-5-фтор-2-метилбензамида (100 мг, 0,189 ммоль) в ДХМ (0,946 мл) при 0 °C и добавляли 3-оксо-1,5-бензо[d][1,2]иодаоксол-1,1,1-(3H)-триилтриацетат (201 мг, 0,473 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа, после чего дополнительно добавляли 3-оксо-1,5-бензо[d][1,2]иодаоксол-1,1,1 (3H)-триилтриацетат (201 мг (0,473 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 15 минут, затем добавляли EtOAc и насыщенный $NaHCO_{3(водн)}$. Органический экстракт промывали $Na_2S_2O_{3(водн.)}$,сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток

очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане, затем 1-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (358 мг, выход 55,3%). МС (apci) m/z = 527,15 (M+H).

[001055] Интермедиат P71

[001056] трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамат

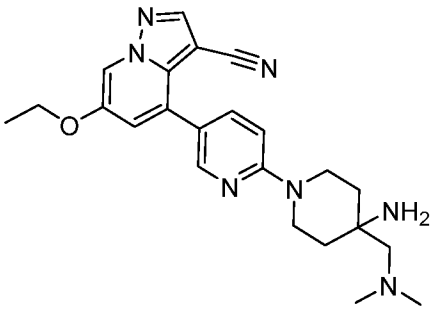


[001057] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)карбамата. В раствор метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (**интермедиат P69**, 1,00 г, 1,92 ммоль) в ТГФ (12,8 мл) при 0 °C добавляли борогидрид лития (0,167 г, 7,68 ммоль). Температуре реакционной смеси давали достичь комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь выливали в воду, и остаточные твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,832 г, 1,69 ммоль, выход 87,9%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 493,3 (M+H).

[001058] Стадия 2: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамата. В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)карбамата (0,832 г, 1,69 ммоль) в ТГФ (16,9 мл) добавляли 3-оксо-115-бензо[d] [1,2]иодаоксол-1,1,1(3H)-триилтриацетат (0,832 г, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем выливали в воду. Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические

экстракты промывали насыщенным водным $NaCl_{(водн.)}$. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,594 г, 1,21 ммоль, выход 71,7%). МС (apci) m/z = 491,2 (M+H).

[001059] Интермедиат P72



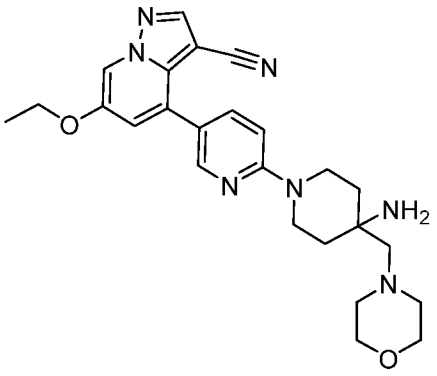
[001060] 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001061] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)карбамат. К смеси трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамата (0,594 г, 1,21 ммоль) в ДХМ (0,077 мл) добавляли гидрохлорид диметиламина (0,197 г, 2,42 ммоль) и DIEA (0,443 мл, 2,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем медленно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,385 г, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем выливали в воду. Раствор экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении, остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (0,181 г, 0,348 ммоль, выход 28,8%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 520,3 (M+H).

[001062] Стадия 2: Получение 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила. В смесь трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (0,181 г, 0,348 ммоль) в ДХМ (0,02 мл)

добавляли ТФК (0,0268 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, ресуспендировали в ДХМ и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,145 г, 0,346 ммоль, выход 99,2%). МС (apci) m/z = 420,3 (M+H).

[001063] Интермедиат P73



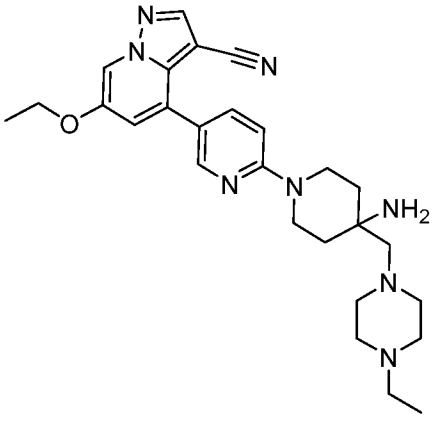
[001064] 4-(6-(4-амино-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001065] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)карбамата. В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P71**, 400 мг, 0,815 ммоль) в ДХМ (4,077 мл) добавляли морфолин (0,07703 мл, 0,815 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (346 мг, 1,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 458 мг, 0,815 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 562,4 (M+H).

[001066] Стадия 2: Получение 4-(6-(4-амино-4-(морфолинометил)пиперидин-1-

ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ила)карбамата (458 мг, 0,815 ммоль) в ДХМ (0,815 мл) добавляли ТФК (0,0628 мл, 0,815 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили ДХМ/ИПС 4: 1 и водой. Смесь промывали, последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (135 мг, 0,292 ммоль, выход 35,9% на двух стадиях). МС (apci) m/z = 462,3 (M+H).

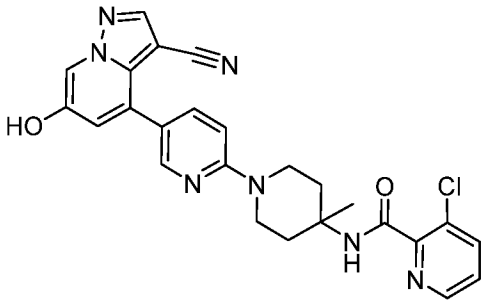
[001067] Интермедиат P74



[001068] 4-(6-(4-амино-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3 карбонитрил

[001069] Раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамат (**пример 379**, 0,149 г, 0,253 ммоль) в ДХМ (0,0163 мл) добавляли HCl в ИПС (0,00769 мл, 0,253 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, затем добавляли ДХМ и насыщенный $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали, затем упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,124 г, 0,253 ммоль). МС (apci) m/z = 489,3 (M+H).

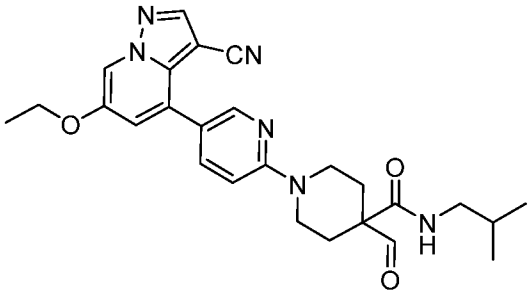
[001070] Интермедиат P75



[001071] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[001072] В раствор дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P67**; 256) мг, 0,608 ммоль), 3-хлорпиколиновой кислоты (287 мг, 1,82 ммоль) и HATU (294 мг, 1,82 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли DIEA (0,74 мл, 4,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл) и смесью AcOH:вода 4:1 (10 мл), а затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали смесью 4:1 AcOH:вода, а затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ТГФ (4 мл) и 2M NaOH (6 мл). Раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в ДХМ (2 мл) и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение в виде соли ТФК. Соли ТФК ресуспендировали в ДХМ и пропускали через смолу Pl-HCO_3 для элюирования свободного основания продукта. Органические элюенты упаривали при пониженном давлении и перекристаллизовывали, используя ДХМ/смесь изомеров гексана с получением указанного в заголовке соединения (226 мг, выход 76%). МС (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[001073] Интермедиат P76



[001074] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

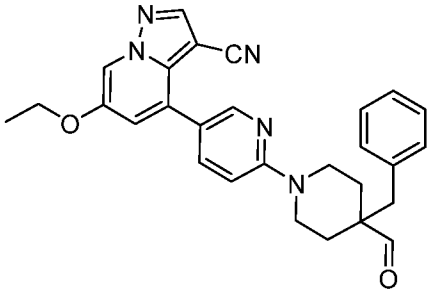
[001075] Стадия 1: Получение метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-карбоксилата В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р6**, 616,0 мг, 2,182 ммоль) в ДМСО (8,7 мл) добавляли метил 4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-карбоксилат (1058 мг, 4,364 ммоль) и DIEA (0,7602 мл, 4,364 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°С в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% ацетона в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (818,0 мг, 1,621 ммоль, выход 74%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[001076] Стадия 2: Получение 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида. В раствор метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-карбоксилата (818,0) мг (1,621 ммоль) в МеОН (16 мл) добавляли борогидрид натрия (98%, 1532 мг, 40,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (762 мг, 1,599 ммоль, выход 99%) достаточной чистоты для стадии 3. МС (apci) m/z = 477,3 (M+H).

[001077] Стадия 3: Получение 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида. В раствор 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (762,0 мг, 1,599 ммоль) в ДХМ (16 мл) добавляли 3-оксо-1-5-бензо[d][1,2]иодаоксол-1,1,1(3H)-триилтриацетат (813,8 мг, 1,919 ммоль), Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Неочищенную реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (555,2 мг,

1,170 ммоль, выход 73,17%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001078] Интермедиат P77

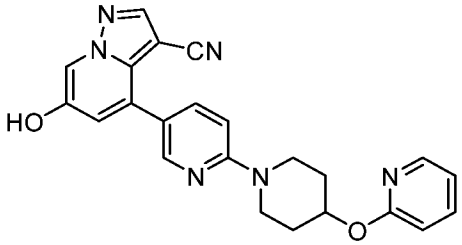


[001079] 4-(6-(4-бензил-4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001080] Стадия 1: Получение 4-(6-(4-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 100,5 мг, 0,3560 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли гидрохлорид (4-бензилпиперидин-4-ил)метанола (151,5 мг, 0,6267 ммоль) и карбонат цезия (812,0 мг, 2,492 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и последовательно промывали водой и насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$. Водные фракции экстрагировали ДХМ и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (118,2 мг 0,2528 ммоль, выход 71,00%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 468,2 (M+H).

[001081] Стадия 2: Получение 4-(6-(4-бензил-4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 4-(6-(4-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (51,3 мг, 0,110 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли 3-оксо-1 15-бензо[d][1,2]иодаоксол-1,1,1 (3H)-триилтриацетат (93,1 мг, 0,219 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (46,7 мг, 0,100 ммоль, выход 91,4%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 466,3 (M+H).

[001082] Интермедиат P78



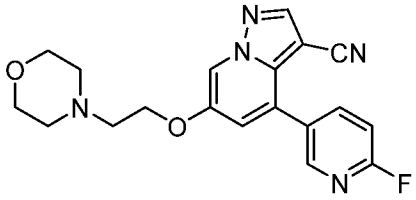
[001083] 6-гидрокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001084] Стадия 1: Получение 2-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина, В раствор сложного пинаколового эфира 2-хлорпиридин-5-бороновой кислоты (1,18 г, 4,93 ммоль) в ДМСО (5,0 мл) добавляли DIEA (4,29 мл, 24,6 ммоль) и дигидрохлорид 2-(пиперидин-4-илокси)пиридин (1,55 г, 6,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 72 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением указаннонр в заголовке соединения (1,19 г, 3,12 ммоль, выход 63,3%) достаточной чистоты для стадии 2.

[001085] Стадия 2: Получение 6-гидрокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1**, 800,5 мг, 3,363 ммоль) в смеси 4: 1 диоксан: вод (30 мл) добавляли 2-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1410,406 мг, 3,699 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (388,6035 мг, 0,3363 ммоль) и водный раствор карбоната калия (1394,277 мг, 10,088 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и pH доводили до pH 7 с помощью 4 н. HCl. Смесь экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4: 1, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% ацетон в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (475,3 мг, 1,152 ммоль, выход 34,3%). МС (apci) m/z =

413,2 (M+H).

[001086] Интермедиат P79

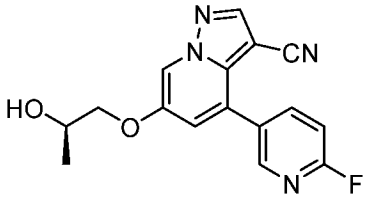


[001087] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001088] Стадия 1: Получение 4-бром-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1**, 1000 мг, 4,201 ммоль) в DMA (21,005 л) добавляли карбонатом калия (1742 мг, 12,60 ммоль) и 4-(2-хлорэтил)морфолин (1,132 мл, 8,402 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 72 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в насыщенным раствор $NaCl_{(водн.)}$. Полученный осадок отделяли фильтрованием, с получением указанного в заголовке соединения (1475 мг, 4,200 ммоль, выход 99%) достаточной чистоты для стадии 2. МС (apci) m/z=351 (M+).

[001089] Стадия 2: Получение 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 4-бром-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,83 г, 1,394 ммоль) в 1,4-диоксане (1000 мл) добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (373,2181 мг, 1,673 ммоль), тетракис (трифенилфосфин)палладий (0) (32,22577 мг, 0,0279 ммоль) и водный карбонат калия (2,092 мл, 4,183 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли МТБЭ и промывали 1 н. NaOH. Водные фракции экстрагировали МТБЭ, затем доводили до pH 4 с помощью 4 н. HCl. Добавляли насыщенный $NaCl_{(водн.)}$ и водную смесь экстрагировали 4:1 ДХМ/ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,341 мг, 0, 928 ммоль, выход 66,6%). МС (apci) m/z=368,1 (M+H).

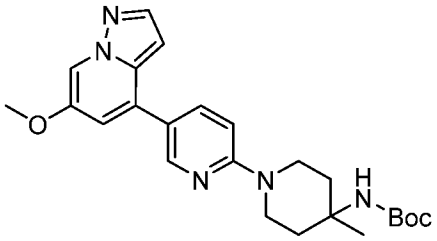
[001090] Интермедиат P80



[001091] (R)-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001092] В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P66**, 0,2027 г, 0,78935 ммоль) в ТГФ (3,16 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (2М, 0,40257 мл, 0,80514 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли (R)-2-метилоксиран (0,33181 мл, 4,7361 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды pH доводили до pH 5 добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагировали EtOAc, затем объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси гексанов в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,084 г, 0,26897 ммоль, выход 34,074%). МС (apci) m/z = 313,1 (M+H).

[001093] Интермедиат P81



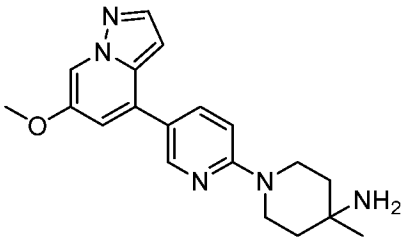
[001094] трет-бутил (1-(5-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001095] Стадия 1: Получение 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина В раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (5,122 г, 22,56 ммоль) в 1,4-диоксане (45,12 мл) добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (6,038 г, 27,07 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (1,043 г, 0,9023 ммоль) и водный раствор карбоната натрия (2М, 23,69) мл, 47,37 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и перемешивали в течение 4 часов. Полученный осадок выделяли фльтрованием при пониженном давлении, затем растворяли в MTBE и перемешивали еще 30 минут. Осадок отделяли фильтрованием при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (4,616 г, 18,98 ммоль, выход 84,13%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 244,1 (M+H).

[001096] Стадия 2: Получение трет-бутил (1-(5-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (2,25 г, 9,25 ммоль) в ДМСО (18,5 мл) добавляли трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (2,97 г, 13,9 ммоль) и DIEA (4,83 мл, 27,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси гексанов в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 8,68 ммоль, выход 93,9%). МС (apci) m/z = 438,3 (M+H).

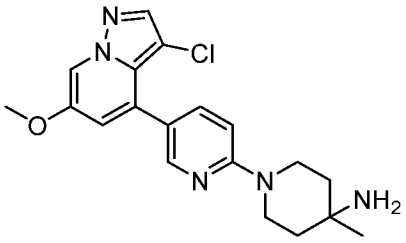
[001097] **Интермедиат P82**



[001098] 1-(5-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[001099] В раствор трет-бутил (1-(5-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P81**, 0,500 г (1,14 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,38 г, 1,13 ммоль, выход 98,5%). МС (apci) m/z = 338,2 (M+H).

[001100] Интермедиат P83

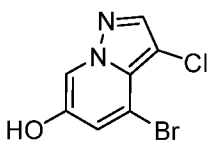


[001101] 1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[001102] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ила)карбамата. В раствор трет-бутил (1-(5-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P81**, 0,800 г, 1,83 ммоль) в ДХМ (12,2 мл) добавляли NCS (0,293 г, 2,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,765 г, 1,62 ммоль, выход 88,6%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[001103] Стадия 2: Получение 1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина. В раствор трет-бутил (1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,765 г, 1,62 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли ТФК (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,548 г, 1,47 ммоль, выход 90,9%). МС (apci) m/z = 372,2 (M+H).

[001104] Интермедиат P84



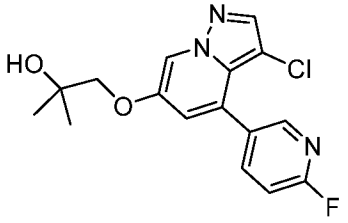
[001105] 4-бром-3-хлорпирразоло[1,5-a]пиридин-6-ол

[001106] Стадия 1: Получение 4-бром-3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина. В раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (15 г, 66,06 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли NCS (8,821 г, 66,06 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли Et_2O, в котором ее перемешивали в течение 10 минут, затем обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут. Твердый осадок выделяли фильтрованием при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (18,69 г, 71,47 ммоль, выход 108,2%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 263,1 (M+H).

[001107] Стадия 2: Получение 4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ола. Через раствор 4-бром-3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (7,59 г, 29,0 ммоль) в DCE (290 мл) барботировали N_2 и обрабатывали трихлоридом алюминия (11,6 г, 87,1 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 76 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды в реакционную смесь добавляли DMA, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и охлаждали на льду в течение 30 минут. Полученный осадок выделяли фильтрованием при пониженном давлении, затем растворяли в DMA. Раствор фильтровали через слой силикагеля с получением указанного в заголовке соединения в виде раствора в DMA (предполагаемый количественный выход, 7,00 г, 28,3 ммоль).

[001108] **Интермедиат P85**

[001109] 1-((3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол

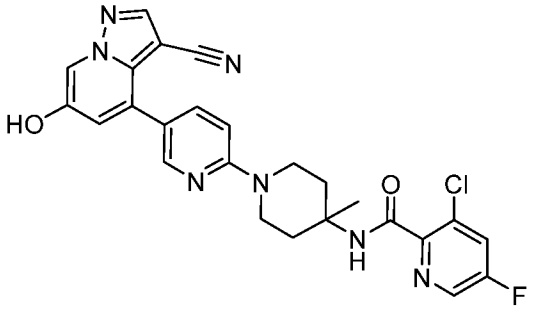


[001110] Стадия 1: Получение 1-((4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола. В раствор 4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ола (**интермедиат P84**, 4,2 г, 17,0 ммоль) в DMA (300 мл) добавляли карбонат калия (23,5 г, 170 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (14,9 мл, 169,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную

смесь гасили 1: 1 насыщенным NH_4Cl $_{(водн.)}$/водой. Раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,62 г, 5,74 ммоль, выход 33,8%) достаточной чистоты для стадии 2. МС (apci) m/z = 321,0 (M+H).

[001111] Стадия 2: Получение 1-((3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола. В раствор 1-((4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола (1,44 г, 4,51 ммоль) в 1,4-диоксане добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,51 г, 6,76 ммоль), тетракис (трифенилфосфин)палладий (0) (0,260 г, 0,225 ммоль) и водный раствор карбоната натрия (2М, 50 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 и перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду. Смесь экстрагировали МТБЭ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,37 г, 1,10 ммоль, выход 24,5%). МС (apci) m/z = 336,1 (M+H).

[001112] **Интермедиат P86**

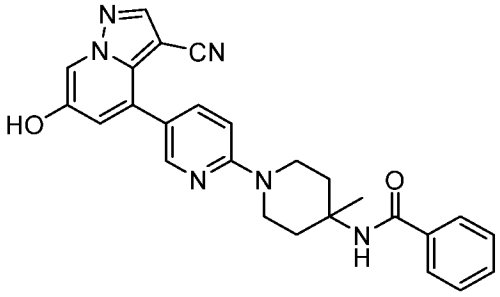


[001113] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5 -фторпиколинамид

[001114] В раствор дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P67**, 0,253 г, 0,600 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 3-хлор-5-фторпиколиновую кислоту (0,232 г, 1,32 ммоль), HATU (0,502 г, 1,32 ммоль) и DIEA (0,524 мл, 3,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водным раствором лимонной кислоты (pH доводили до 5).

Водную смесь экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ и 2М NaOH и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Смесь разбавляли ДХМ, промывали водным раствором лимонной кислоты (доводили до pH 5) и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,325 мг, 0,578 ммоль, выход 96,3%). МС (apci) m/z = 506,2 (M+H).

[001115] Интермедиат P87

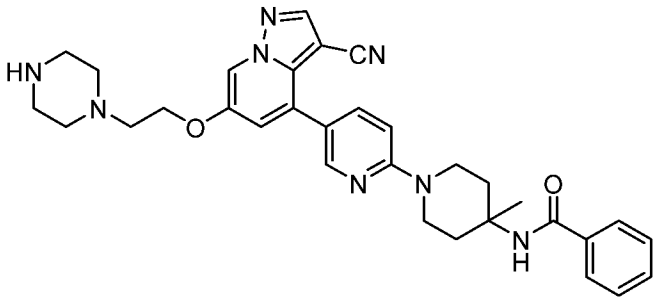


[001116] N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид

[001117] В раствор дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P67**, 255,4 мг, 0,606 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли бензойную кислоту (185,072 мг, 1,51545 ммоль), HATU (576,228 мг, 1,515 ммоль) и DIEA (1,056 мл, 6,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ и добавляли 2М КОН $_{(водн.)}$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем доводили pH до pH 4 добавлением 2 М HCl. Смесь разбавляли водой и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты промывали водой, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (172,5 мг, 0,381 ммоль, выход 62,9%). МС (apci) m/z = 453,2 (M+H).

[001118] Интермедиат P88



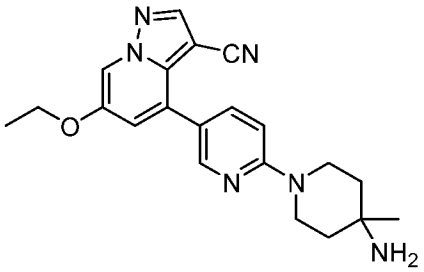
[001119] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4- метилпиперидин-4-ил)бензамид

[001120] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-(2-((4-(6-(4-бензамидо-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси) этил)пиперазин-1-карбоксилата. В раствор N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида (**интермедиат P87**, 157,2 мг, 0,3474 ммоль) в DMA (3,5 мл) добавляли трет-бутил 4-(2-хлорэтил) тетрагидро-1(2H)-пиразинкарбоксилат (172,8 мг, 0,6948 ммоль) и карбонат цезия (565,9 мг, 1,737) ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 231 мг, 0,3474 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 665,4 (M+H).

[001121] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-бензамида. В раствор трет-бутил 4-(2-((4-(6-(4-бензамидо-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси) этил)пиперазин-

1-карбоксилата в ДХМ (1,75 мл) добавляли ТФК (1,75 мл, 22,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде (+ 0,1% ТФК) в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, промывали насыщенным $NaHCO_{3\ (водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (111,8 мг, 0,1980 ммоль, выход 56,99% на двух стадиях). МС (apci) m/z = 565,3 (M+H).

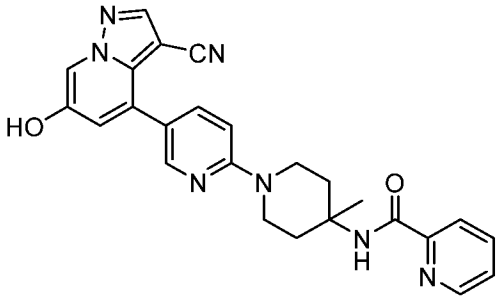
[001122] Интермедиат P89



[001123] 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001124] В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**Пример 469**, 100 мг, 0,210 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (5-50% [MeOH + 2% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,0531 ммоль, выход 25,3%). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

[001125] Интермедиат P90

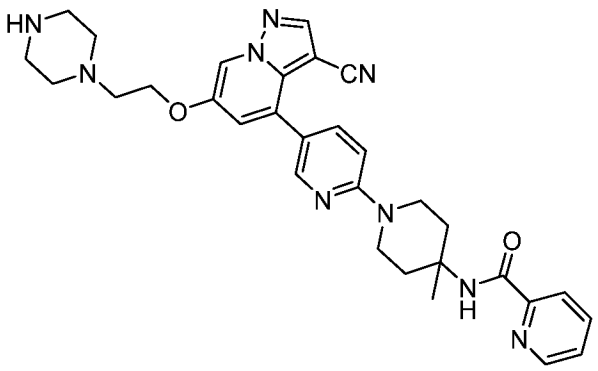


[001126] N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипирразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-

метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[001127] В раствор дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P67**, 1,38). г (3,2754 ммоль) в ДХМ (6,5507 мл) добавляли 2-пиколиновую кислоту (1,0081 г, 8,1884 ммоль), HATU (3,1135 г, 8,1884 ммоль) и DIEA (5,7207 мл, 32,754 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ и 2М водном КОН и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. pH смеси доводили до pH 4 добавлением 1 М HCl и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (737 мг, 1,6251 ммоль, выход 49,616%). МС (apci) m/z = 454,2 (M+H).

[001128] Интермедиат P91



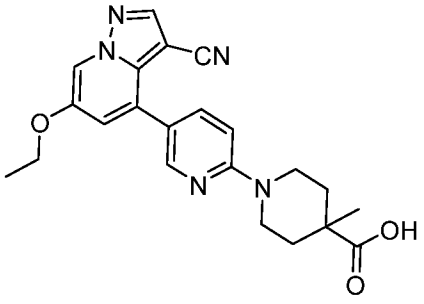
[001129] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4- метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[001130] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-(2-((3-циано-4-(6-(4-метил-4-(пиколинамидо)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата. В раствор N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-

ил)пиколинамида (**интермедиат P90**, 120 мг, 0,265 ммоль) в DMA (2,646 мл) добавляли трет-бутил 4-(2-хлорэтил)тетрагидро-1(2H)-пиразинкарбоксилат (65,8 мг, 0,265 ммоль) и карбонат цезия (431 мг, 1,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 48 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4: 1 и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (176 мг, 0,264 ммоль, выход 99,9%) достаточной чистоты для стадии 2. МС (apci) m/z = 666,4 (M+H).

[001131] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида. В раствор трет-бутил 4-(2-((3-циано-4-(6-(4-метил-4-(пиколинамидо)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (176 мг, 0,264 ммоль) в ДХМ (2,643 мл) добавляли ТФК (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 150 мг, 0,264 ммоль). МС (apci) m/z = 566,4 (M+H).

[001132] Интермедиат P92



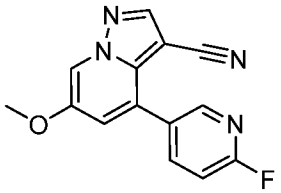
[001133] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

[001134] Стадия 1: Получение метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата. В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,9974 г, 3,533 ммоль) в DMA (14,13 мл) добавляли метил 4-метилпиперидин-4-карбоксилат (1,666

г, 10,6 ммоль) и ТЭА (2,396 мл, 17,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Водные фракции экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (436,4 мг, 1,040 ммоль, 29,44%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 420,2 (M+H).

[001135] Стадия 2: Получение 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты. В раствор метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (776,5 мг, 1,851 ммоль) в 1: 1 ТГФ/МеОН (37 мл) добавляли КОН (водн. 2М) (3,7 мл, 7,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 80 часов реакционную смесь разбавляли 1 н. NaOH и последовательно промывали МТВЕ и ДХМ. После разделения фаз водный слой подкислялся до около pH 5 и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (470,4 мг, 1,160 ммоль, выход 62,68%). МС (apci) m/z = 406,2 (M+H).

[001136] Интермедиат P93

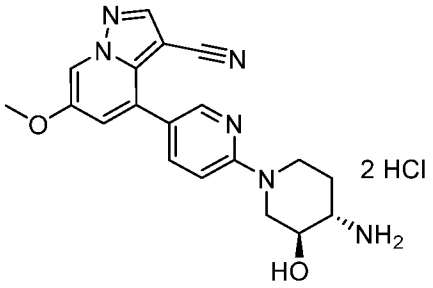


[001137] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001138] В сосуде под давлением, через смесь 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила **(интермедиат P1, стадия 6;** 1,1854 г, 4,7026 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,2587 г, 5,6432 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1087 г, 0,094 ммоль) и 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (15 мл, 30 ммоль) в диоксане (15 мл) продували $N_{2\ (г)}$. Сосуд герметизировали, и продутую смесь перемешивали в течение 4 дней при 60 °С.

После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-25% MeOH в ДХМ), с получением указанного в заголовке соединения (734,6 мг, выход 58%). МС (apci), m/z = 269,1 (M+H).

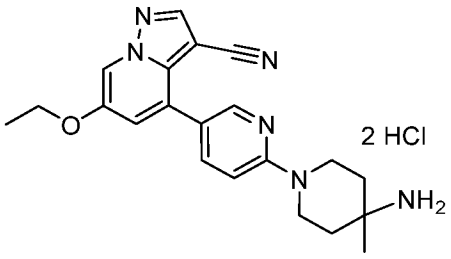
[001139] Интермедиат P94



[001140] Дигидрохлорид 4-(6 -((3S,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001141] В раствор трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)карбамата (**пример 514,** 274,5 мг, 0,5909 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 37% HCl (97 мкл, 1,18 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (258 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 365,2 (M+H).

[001142] Интермедиат P95

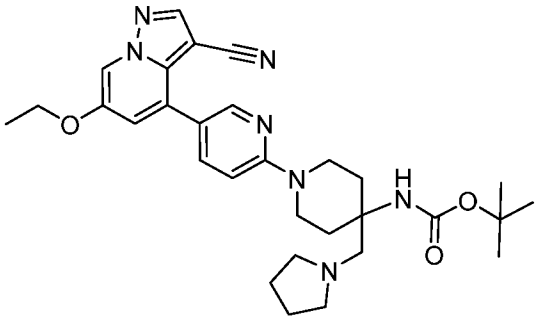


[001143] Дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001144] В перемешиваемый, при температуре окружающей среды, раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**пример 469,** 807 мг, 1,69 ммоль) в MeOH (3387 мкл) по каплям добавляли 12 M $HCl_{(водн.)}$ (1,41 мл, 16,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную густую суспензию разбавляли MeOH (прим. 1 мл) и фильтровали при пониженном давлении. Твердые вещества промывали

MeOH (3 × 1 мл) и MTBE (3 × 10 мл), затем сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (690 мг, выход 91%). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

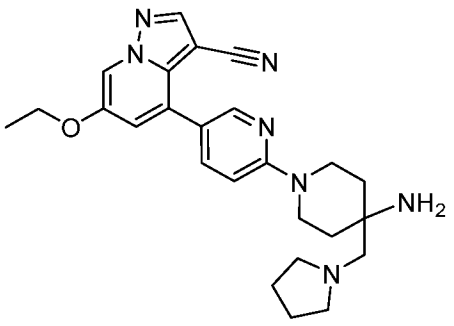
[001145] Интермедиат P96



[001146] Трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-4-ил)карбамат

[001147] Трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамат (**интермедиат P71,** 100 мг, 0,2038 ммоль) добавляли в раствор пирролидина (681 мкл, 0,82 ммоль) и ТЭА (142 мкл, 1,0 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Затем добавляли $NaBH(AcO)_3$ (86,4 мг, 0,41 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2,5 часов при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN:вода с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1, затем последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая чистое соединение, указанное в заголовке (40 мг, 36% выход). МС (apci) m/z = 546,3 (M+H).

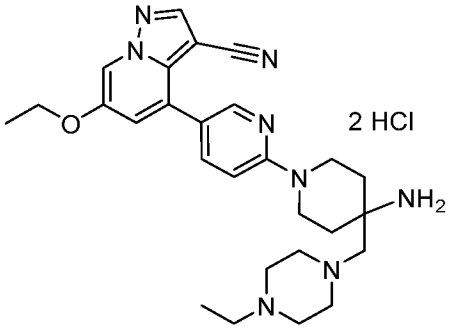
[001148] Интермедиат P97



[001149] 4-(6-(4-амино-4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001150] Раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-илметил)пиперидина -4-ил)карбамата (**интермедиат P96**; 40 мг, 0,073 ммоль) в DCE (4,7 мкл) и ТФК (5,6 мкл, 0,073 ммоль) перемешивали в течение 90 минут при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1, затем последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая чистое соединение, указанное в заголовке (30 мг, выход 92%). МС (apci) m/z = 446,3 (M+H).

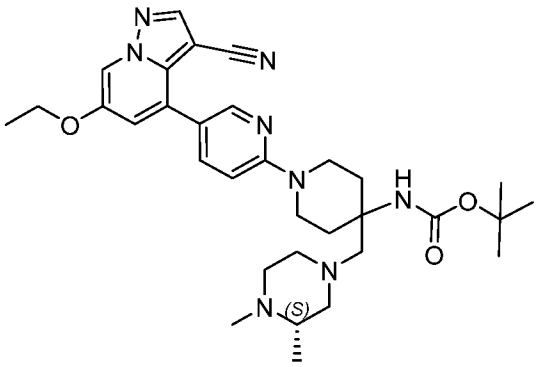
[001151] **Интермедиат P98**



[001152] дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001153] В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (**пример 379**, 171,2 мг, 0,2908 ммоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли 12 М $HCl_{(водн.)}$ (23,88 мкл, 0,2908 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин при температуре окружающей среды, после чего упаривали смесь при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (205,5 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 489,3 (M+H).

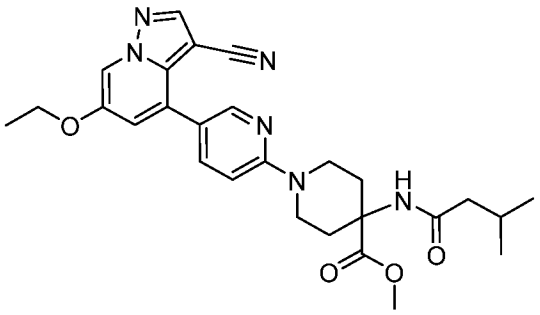
[001154] **Интермедиат P99**



[001155] трет-бутил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,4-диметилпиперазин -1-ил)метил)пиперидин-4-ил) карбаминовой кислоты

[001156] Раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P71,** 278 мг, 0,567 ммоль) и (S)-1,2-диметилпиперазин (**интермедиат P93**; 270 мг, 2,36 ммоль) в DCE (5 мл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды перед добавлением NaBH $(AcO)_3$(480,4 мг, 2,267 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендируют в смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и последовательно экстрагируют насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x) и водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (с использованием 0-15% [MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (133 мг, выход 40%). МС (apci) m/z = 589,3 (M+H).

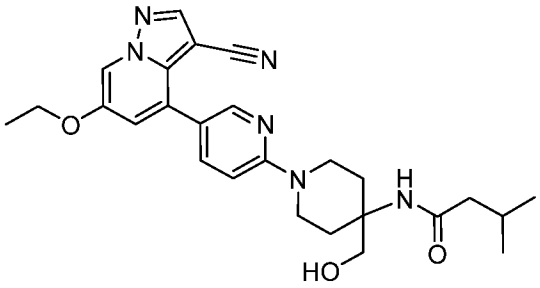
[001157] Интермедиат P100



[001158] метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(3-метилбутанамидо)пиперидин-4-карбоксилат

[001159] В раствор метил 4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (стадия 1, **интермедиат P70,** 500 мг, 1,19 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (415,4 мкл, 2,378 ммоль), затем перемешивали в течение 10 минут при 0 °C. К холодному раствору добавляли по каплям изовалерилхлорид (174 мкл, 1,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Смесь разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. После обратной экстракции водных экстрактов с помощью ДХМ все органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая чистое соединение, указанное в заголовке (943,9 мг, выход 79%). МС (apci) m/z = 505,2 (M+H).

[001160] Интермедиат P101

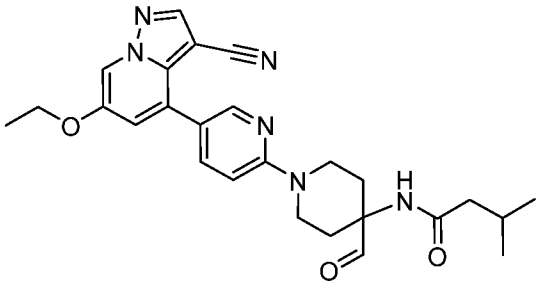


[001161] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)-3- метилбутанамид

[001162] Раствор метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(3-метилбутанамидо)пиперидин-4-карбоксилата (**интермедиат P93**; 476,3 мг, 0,9439 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали в течение 20 минут при 0 °C. К холодному раствору добавляли $LiBH_4$ (82,24 мг, 3,776 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении.

Остаток растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3x). После обратной экстракции водных экстрактов EtOAc органические экстракты объединяют, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 40-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (95,7 мг, 21% выход). МС (apci) m/z = 477,25 (M+H).

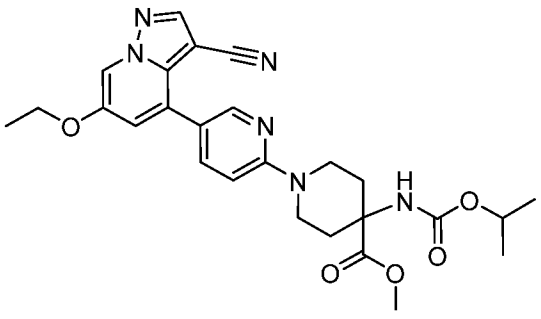
[001163] Интермедиат P102



[001164] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[001165] В раствор N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида (**интермедиат P101**; 95,7 мг, 0,201 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DMP (170 мг, 0,402 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. После обратной экстракции водных экстрактов с помощью ДХМ органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтруется. Фильтрат очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 20-80% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (41,0 мг, выход 43%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

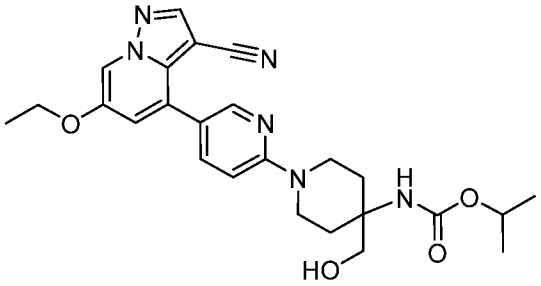
[001166] Интермедиат P103



[001167] метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((изопропоксикарбонил) амино)пиперидин-4-карбоксилат

[001168] В раствор метил 4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (стадия 1, **интермедиат P70,** 334,8 мг, 0,7962 ммоль) в ДХМ (51,23 мл) добавляли DIEA (278,1 мкл, 1,592 ммоль), затем перемешивали в течение 10 минут при 0 °C. В холодный раствор добавляли по каплям изопропилкарбонохлоридат (955,5 мкл, 0,9555 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при 0 °C, затем в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 30-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (323,5 мг, выход 80%). МС (apci) m/z = 507,15 (M+H).

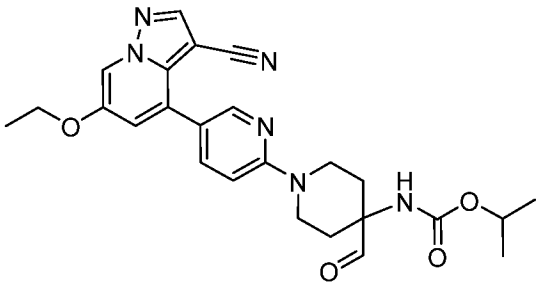
[001169] **Интермедиат P104**



[001170] изопропил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)карбамат

[001171] Раствор метил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((изопропоксикарбонил) амино)пиперидин-4-карбоксилата (**интермедиат P103**; 323,5 мг, 0,6386 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали в течение 20 минут при 0 °C. К холодному раствору добавляли $LiBH_4$ (55,64 мг, 2,554 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ и экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (171,7 мг, выход 56%). МС (apci) m/z = 479,2 (M+H).

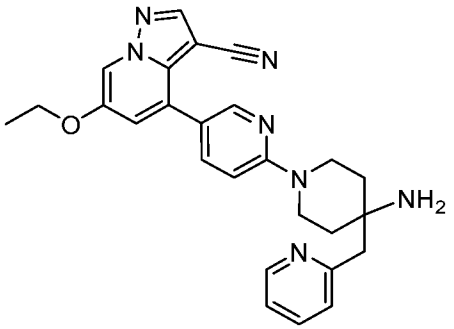
[001172] Интермедиат P105



[001173] изопропил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамат

[001174] В раствор изопропил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P104**; 171 мг, 0,357 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DMP (303,1 мг, 0,7147 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и последовательно экстрагировали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. После обратной экстракции водных экстрактов с помощью ДХМ, органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтровали. Фильтрат очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 20-80% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (167,4 мг, выход 98%). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

[001175] Интермедиат P106

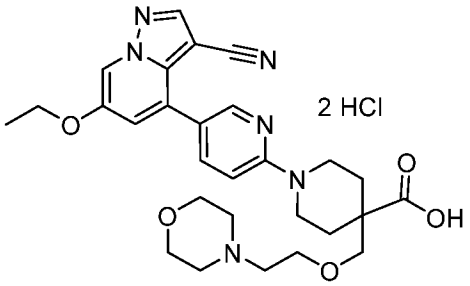


[001176] 4-(6-(4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001177] В раствор бис (2,2,2-трифторацетата) 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-амина (**интермедиат R41**; 287,5 мг, 0,6856 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 6-этокси- 4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P6,** 176 мг, 0,624

ммоль) и K_2CO_3 (431 мг, 3,12 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 70 °C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH в ДХМ), с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, 26% выход). МС (apci) m/z = 454 (M+H).

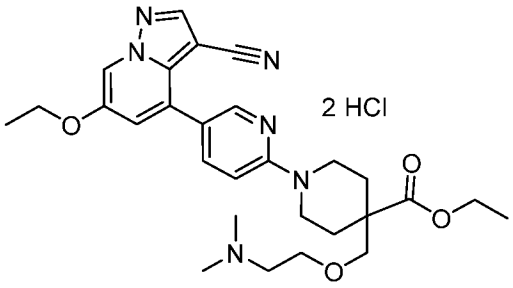
[001178] Интермедиат P107



[001179] Дигидрохлорид 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты

[001180] В раствор 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (**интермедиат P156**; 30 мг, 0,071 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NaH (60 мас.% в минеральном масле; 8,5 мг, 0,21 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 5 минут при 50°C, затем добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (32 мг, 0,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при 50 °C, затем добавляли дополнительное количество NaH (2 эквивалента) и 4-(2-хлорэтил)морфолина (3 эквивалента). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 70 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь упаривали при пониженном давлении и разбавляли MeOH (2 мл). В метанолсодержащую смесь добавляли 2 M $NaOH_{(водн.)}$ (2 мл) и перемешивали в течение 15 часов при 50 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ацетонитрил/вода). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, упаривали при пониженном давлении, и затем к ним добавляли 4 M HCl в диоксане. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 58%). МС (apci) m/z = 535,2 (M+H).

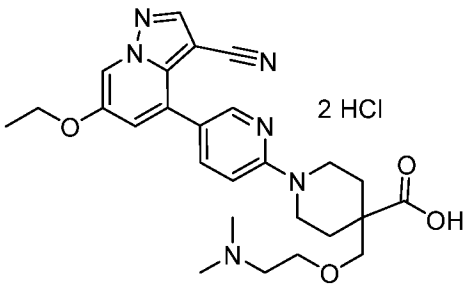
[001181] Интермедиат P108



[001182] дигидрохлорид этил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-(диметиламино)этокси)метил)пиперидин-4-карбоксилата

[001183] В раствор этил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоксилата (**пример 701**; 30 мг, 0,067 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NaH (60 мас.% м минеральном масле; 21 мг, 0,53 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 5 мин при 50 °C, затем добавляли гидрохлорид 2-хлор-N, N-диметилэтан-1-амина (38 мг, 0,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем в течение 15 часов при 50 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органические экстракты очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN:вода с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, пропускали через основную смолу (Stratospheres Pl-HCO3), промывая 1 M $HCl_{(водн.)}$, затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 17% выход). МС (apci) m/z = 521,3 (M+H).

[001184] Интермедиат P109

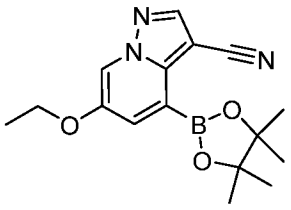


[001185] дигидрохлорид 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-(диметиламино)этокси)метил)пиперидин-4- карбоновой кислоты

[001186] Смесь дигидрохлориа этил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-(диметиламино)этокси)метил)пиперидин-4-карбоксилата (8 мг, 0,02 ммоль), 2 M $NaOH_{(водн.)}$ (1 мл) и EtOH (1 мл) перемешивали в

течение 60 часов при температуре окружающей среды. После концентрирования смеси при пониженном давлении остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN:вода с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, упаривали при пониженном давлении, и затем к ним добавляли 4 M HCl в диоксане. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 53%). МС (apci) m/z = 493,4 (M+H).

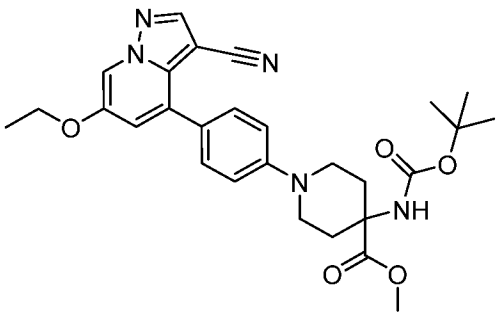
[001187] Интермедиат P110



[001188] 6-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001189] В сосуде под давлением в раствор 4-бром-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P5,** 1,37 г, 5,15 ммоль) в диоксане (52 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (3,92 г, 15,4 ммоль), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (0,420 г, 0,515 ммоль) и KOAc (1,52 г, 15,4 ммоль), затем продували $Ar_{(г)}$. Сосуд герметично закрывали и смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой (2x) и и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 5-75% гексан-EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,31 г, выход 81%). МС (apci) m/z = 314,2 (M+H).

[001190] Интермедиат P111

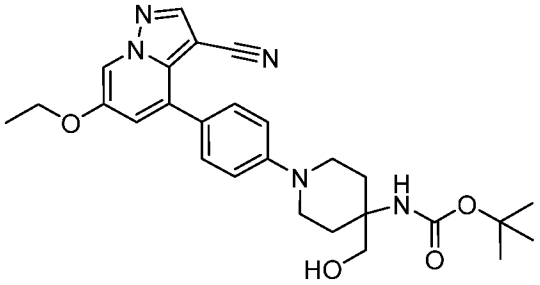


[001191] метил 4 -((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(4-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-

а]пиридин-4-ил) фенил)пиперидин-4-карбоксилат

[001192] В сосуде под давлением добавляли раствор метил 1-(4-бромфенил)-4-((трет-бутоксикарбонил) амино)пиперидин-4-карбоксилата (**интермедиат R43**; 377,4 мг, 0,9131 ммоль) в диоксане (77 мл). с 6-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилом (**интермедиат P110**; 314,5 мг, 1,004 ммоль), Pd (PPh_3) $_4$ (105,5 мг, 0,09131 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (378,6 мг, 2,739 ммоль), затем барботируют $Ar_{(г)}$. Сосуд герметизировали и перемешивали в течение 16 ч при 90°С. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой (2х) и и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1х). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 5-95% EtOAc в смеси гексанов в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (173,0 мг, выход 36%). МС (apci) m/z = 520,3 (M+H).

[001193] **Интермедиат P112**

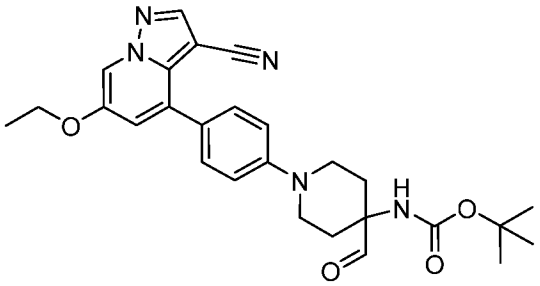


[001194] трет-бутил (1-(4-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)карбамат

[001195] Раствор метил 4 -((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(4-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил) фенил)пиперидин-4-карбоксилата (**интермедиат P111**; 173,0 мг, 0,3329 ммоль) в ТГФ (3,3 мл) перемешивали при 0°С, затем добавляли $LiBH_4$ (36,26 мг, 1,665 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем разбавляли 10% -ным раствором лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали последовательно водой (1х) и насыщенным раствором хлорида натрия (1х), сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 5-95% гексан-ацетон в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в

заголовке соединения (64 мг, выход 39%). МС (apci) m/z = 492,3 (M+H).

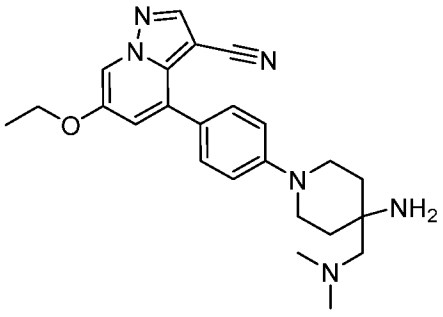
[001196] Интермедиат P113



[001197] трет-бутил (1-(4-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)фенил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамат

[001198] В раствор трет-бутил (1-(4-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P112**; 64,0 мг, 0,130 ммоль) в ДХМ (1,3 мл) добавляли DMP (66,3 мг, 0,156 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 5-95% EtOAc в смеси гексанов в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (41,8 мг, выход 66%). МС (apci) m/z = 490,3 (M+H).

[001199] Интермедиат P114



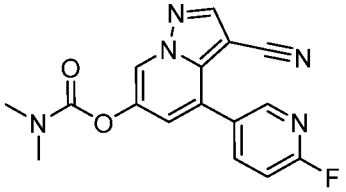
[001200] 4-(4-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил) фенил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001201] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(4-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)фенил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)карбамата. В раствор гидрохлорида диметиламина (34,8 мг, 0,427 ммоль) в ДХМ (1,7 мл) добавляли ТЭА (59,5 мкл, 0,427 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, затем добавляли трет-бутил (1-(4-(3-циано-6-

этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамат (**интермедиат Р113**; 41,8 мг, 0,0854 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, затем добавляли $NaBH(AcO)_3$ (90,5 мг, 0,427 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и промывали водой. Органические экстракты промывали последовательно водой (1х) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1х), сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое переносят непосредственно на стадию 2 (0,0854 ммоль, предполагают количественный выход). МС (apci) m/z = 519,3 (M+H).

[001202] Стадия 2: Получение 4-(4-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил) фенил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор неочищенного трет-бутил (1-(4-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (Стадия 1, 0,0854 ммоль) в 1: 1 ДХМ: ТФК (2,0 мл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды перед тем как упарить при пониженном давлении. Неочищенный остаток суспендировали в смеси смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (2х). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35,7 мг, выход количественный выход). МС (apci) m/z = 419,3 (M+H).

[001203] Интермедиат Р115

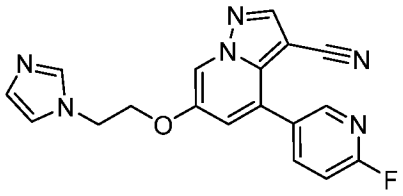


[001204] 3-циано-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил диметилкарбамат

[001205] В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р66,** 145,9 мг, 0,5739 ммоль) и DIEA (200,5 мкл, 1,148 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли хлорид диметилкарбамина (92,57 мг, 0,8609 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь промывали водой. Органические экстракты отделяли и очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 20-80% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения

(158,4 мг, выход 85%). МС (apci) m/z = 326,1 (M+H).

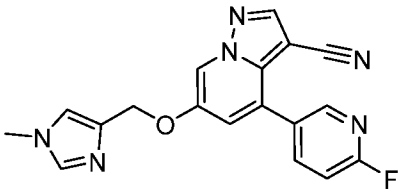
[001206] Интермедиат P116



[001207] 6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001208] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P66,** 100,3 мг, 0,3945 ммоль), 1-(2-хлорэтил)-1H гидрохлорид имидазола (197,7 мг, 1,184 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (1,285 г, 3,945 ммоль) в DMA (2,0 мл) перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и последовательно промывали ДХМ (4x) и смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтровали. Фильтрат очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-25% ДХМ/MeOH с 1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (158,4 мг, выход 85%). МС (apci) m/z = 349,10 (M+H).

[001209] Интермедиат P117

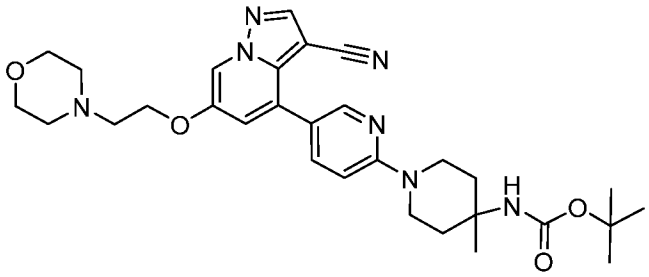


[001210] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001211] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P66,** 103,6 мг, 0,4075 ммоль), гидрохлорида 4-(хлорметил)-1-метил-1H-имидазола (199,7 мг, 1,196 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (1,328 г, 4,075 ммоль) в ДМА (2,0 мл) перемешивали в течение 1 дня при 60 °C, затем в течение еще 1 дня при 110 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь подкисляют 2 М $HCl_{(водн.)}$ И очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 0-70% воды/ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции,

содержащие желаемый продукт, объединяли, частично упаривали при пониженном давлении для удаления ACN, затем распределяли между насыщенным $NaHCO3_{(водн.)}$ и смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1. Двухфазную смесь экстрагировали дополнительным смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 (3x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (26.0 мг, выход 18%). МС (apci) m/z = 349,10 (M+H).

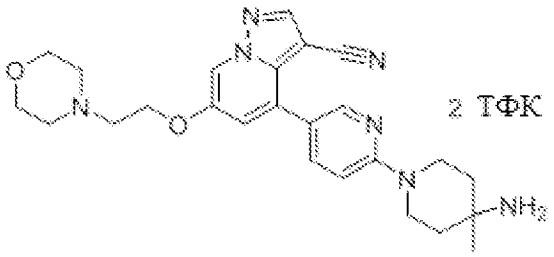
[001212] Интермедиат P118



[001213] трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001214] В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P79,** 485 мг, 1,32 ммоль) в ДМСО (2,64 мл) добавляли трет-бутил-4-метилпиперидин-4-илкарбамат (396 мг, 1,85 ммоль), DIEA (690 мкл, 3,96 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и подкисляли до pH 5 с помощью 10% лимонной кислоты. После перемешивания в течение 15 мин при температуре окружающей среды водную суспензию фильтровали при пониженном давлении. Твердые вещества очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95%:10% MeOH в ДХМ с 1% NH_4OH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (390 мг, выход 53%). МС (apci) m/z = 562,3 (M+H).

[001215] Интермедиат P119

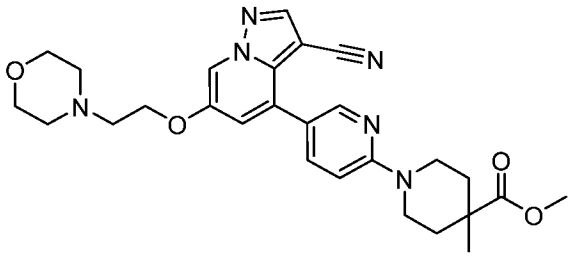


[001216] бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-

6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001217] В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат Р118**; 390 мг, 0,694 ммоль) в ДХМ (3 мл) и добавляли ТФК (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, после чего упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединение в виде соли ТФК (229,6 мг, выход 48%). МС: m/z = 462,3 (M+H).

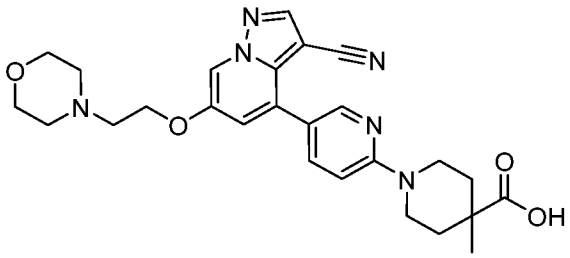
[001218] Интермедиат Р120



[001219] метил 1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилат

[001220] Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р79,** 305,6 мг, 0,8318 ммоль) в ДМФА (3,327 мл) добавляли метил 4-метилпиперидин-4-карбоксилатом (350,3 мкл, 2,495 ммоль) и ТЭА (564,2 мкл, 4,159 ммоль) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой (3x) и и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x). После промывания водных экстрактов смесью ДХМ: изоPrOH 4: 1, экстракты ДХМ: изоPrOH упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc, затем экстрагировали водой (3x) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x) перед объединением с исходными экстрактами EtOAc. Объединенные EtOAc-экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 5-95% EtOAc в смеси гексанов качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (354 мг, выход 84%). МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

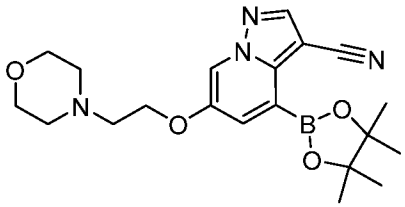
[001221] Интермедиат Р121



[001222] 1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

[001223] В раствор метил 1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (**интермедиат P120**; 354 мг, 0,702 ммоль) в смеси 1: 1 ТГФ: MeOH (3,0 мл) добавляли 2,0 M $KOH_{(водн.)}$ (3,5 мл, 7,02 ммоль), затем перемешивали в течение 64 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой, затем добавляли 1,0 M $NaOH_{(водн.)}$, чтобы довести pH смеси до pH 14. Смесь экстрагировали смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 (3x). Водные экстракты подкисляют (приблизительно pH 4) с добавлением 1,0 M $HCl_{(водн.)}$, затем экстрагируют смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 (3x). Органические экстракты кислотной экстракции объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (298 мг, выход 87%). МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[001224] Интермедиат P122

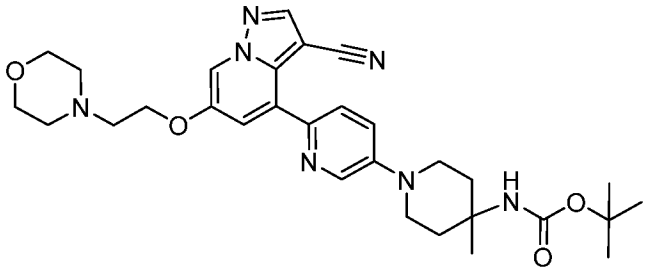


[001225] 6-(2-морфолиноэтокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001226] В сосуде под давлением смесь 4-бром-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P79, стадия 1,** 426 мг, 1.21mmol), бис (пинаколато) дибор (3,08 г, 12,1 ммоль), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (89 мг, 0.121mmol) и КОАс (595 мг, 6,06 ммоль) в диоксане (10 мл) барботировали $N_{2\ (г)}$ в течение 1 мин. Сосуд герметизировали, и смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток

очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/ацетон в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, выход 38%). МС (apci) m/z = 317 (M+H).

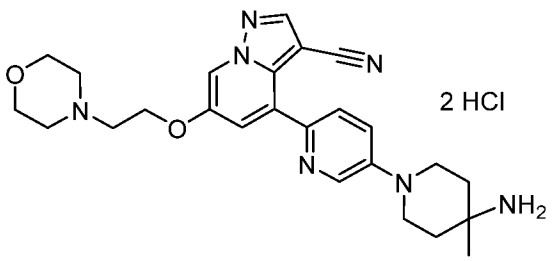
[001227] Интермедиат P123



[001228] трет-бутил (1-(6-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001229] В сосуде под давлением, в суспензию 6-(2-морфолиноэтокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P122;** 24 мг, 0,061 ммоль) в смеси 3: 1 диоксан: вода (0,4 мл) добавляли $Cs_2CO_{3(тв)}$ (60 мг, 0,18 ммоль) и трет-бутил (1 -(6-бромпиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (**интермедиат R45**; 25 мг, 0,068 ммоль), затем продували $N_{2\ (г)}$ в течение 5 минут. В полученную смесь добавляли X-phos (150,9 мг, 0,3165 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (144,9 мг, 0,1582 ммоль), затем продували $N_{2(г)}$. После герметизации сосуда реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную суспензию разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-90% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,4 мг, 16% выход). МС (apci) m/z = 562,3 (M+H).

[001230] Интермедиат P124

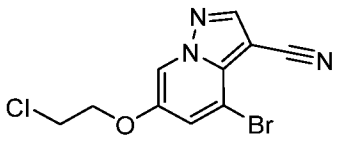


[001231] Дигидрохлорид 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-6-(2-

морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила

[001232] Раствор трет-бутил (1-(6-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат Р123**; 5,0 мг, 0,0089 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли 5-6 н. HCl в изо-PrOH (534 мкл, 2,67 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении с Et_2O, и затем сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 462,3 (M+H).

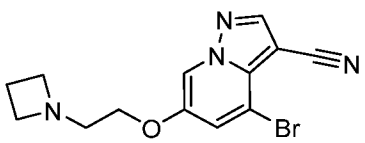
[001233] Интермедиат Р125



[001234] 4-бром-6-(2-хлорэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001235] Смесь 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р1,** 574 мг, 2,41 ммоль) в ДМФА (2,41 мл)последовательно добавляли безводным K_2CO_3(1,67 г, 12,1 ммоль) и 1-хлор-2-йодэтаном (221 мкл, 2,41 ммоль), затем перемешивали 48 ч при температуре окружающей среды. Затем добавляли дополнительное количество 1-хлор-2-йодэтана (221 мкл, 2,41 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 60 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой. Полученную эмульсию фильтровали и двухфазный фильтрат отделяли. После обратной экстракции водных экстрактов смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 (3х) все органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (331 мг, выход 46%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,84 (т, 2H).

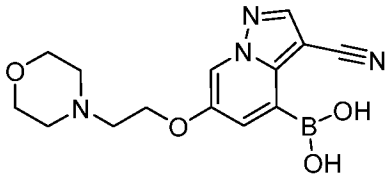
[001236] Интермедиат Р126



[001237] 6-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-4-бромопираоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001238] В раствор 4-бром-6-(2-хлорэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P125**; 77 мг, 0,256 ммоль) в ДМФА (256 мкл) последовательно добавляли DIEA (447 мкл, 2,56 ммоль) и азетидин (43,9 мг, 0,769 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и полученную суспензию фильтровали. Твердые вещества собирали и сушили в высоком вакууме, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (42 мг, выход 51%). МС (apci) m/z = 321 (M+H).

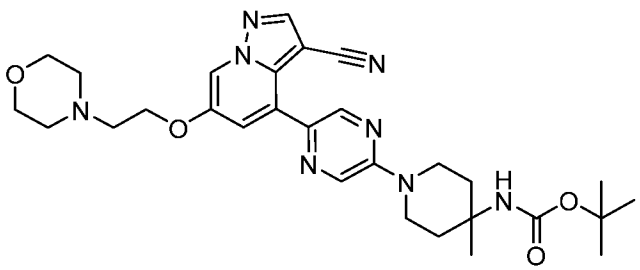
[001239] **Интермедиат P127**



[001240] (3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)бороновая кислота

[001241] В сосуде под давлением смесь 4-бром-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P79, стадия 1,** 200 мг, 0,3360 ммоль), бис (пинаколато) диборона (1,446 г, 5,694 ммоль), *$PdCl_2(dppf)$* • *CH_2Cl_2* (46,4 мг, 0,0570 ммоль) и КОАс (167,7 мг, 1,709 ммоль) в диоксане (3,36 мл)продували $Ar_{(g)}$ в течение 10 мин. Сосуд герметизировали, и смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через бумагу GF/F. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-20% MeOH в ДХМ с 2% NH_4OH в качестве градиента элюента). Очищенный остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и растирали с Et_2O (5 мл). Полученную суспензию фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 56%). МС (apci) m/z = 317,1 (M+H).

[001242] **Интермедиат P128**

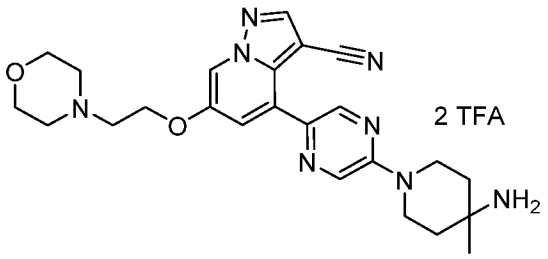


[001243] трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-

ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001244] В трубке под давлением, в смесь (3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)бороновой кислоты (**интермедиат P127;** 215 мг, 0,680 ммоль), трет-бутил (1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R46**; 37,6 мг, 0,0991 ммоль), X-phos (64,8 мг, 0,136 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (31,1 мг, 0,0340 ммоль) в диоксане (3,40 мл) добавляли 2M $K_3PO_{4(водн.)}$ (1,02 мл, 2,04 ммоль). Через смесь барботировали $Ar_{(г)}$ в течение 10 минут, и затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и последовательно экстрагировали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси гексанов, и затем 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (102 мг, выход 27%). МС (apci) m/z = 563,3 (M+H).

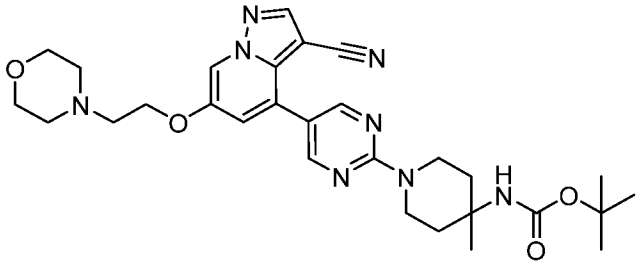
[001245] Интермедиат P129



[001246] бис (2,2), 2-трифторацетат) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001247] Раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (**интермедиат P128**; 102 мг, 0,181 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФК (1,4 мл, 18,1 ммоль) перемешивали в течение 2,5 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ, затем растирали с Et_2O и упаривали при пониженном давлении (повторное растирание 3x). Твердый остаток высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 463,3 (M+H).

[001248] Интермедиат P130

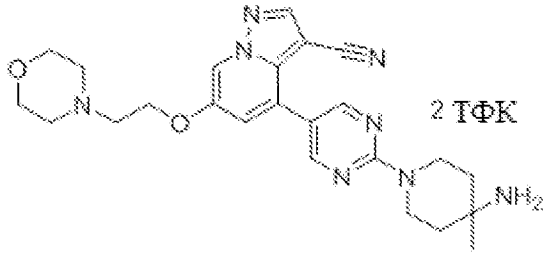


[001249] трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001250] Стадия 1: Получение(2-(4-((трет-бутоксикарбонил) амино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)бороновой кислоты. В сосуд под давлением добавляли трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (0,23 г, 1,1 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (0,2 г, 0,89 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (0,62 г, 4,5 ммоль), диоксан (8,9 мл) и сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь непосредственно использовали для следующей стадии, предполагая количественный выход. МС (apci) m/z = 337,2 (M+H).

[001251] Стадия 2: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидина -4-ил)карбамата. В герметичном сосуде в раствор (2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)бороновой кислоты (300 мг, 0,892 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (617 мг, 4,46 ммоль) в диоксане (8,92 мл) добавляли воду (0,892 мл), 4-бром-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P79, стадия 1,** 313 мг, 0,892 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (103 мг, 0,0892 ммоль), затем продували $Ar_{(г)}$. После герметизации сосуда реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3x). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-20% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (243 мг, 36% выход). МС (apci) m/z = 563,4 (M+H).

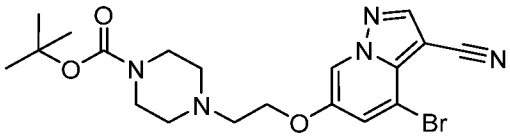
[001252] Интермедиат P131



[001253] бис (2,2, 2-трифторацетат) 4-(2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001254] Раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (**интермедиат P130**; 91 мг, 0,147 ммоль в ДХМ (2 мл) и ТФК (2 мл, 26 ммоль) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем добавляли дополнительным ТФК (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 40 °C и 60 ч при температуре окружающей среды, после чего упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в высоком вакууме в течение 3 часов, получая указанное в заголовке соединение (101,52 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 463,3 (M+H).

[001255] Интермедиат P132



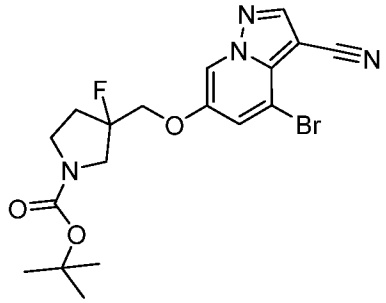
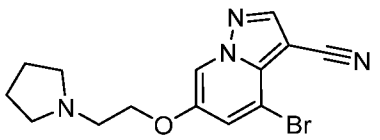
[001256] трет-бутил 4-(2-((4-бром-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат

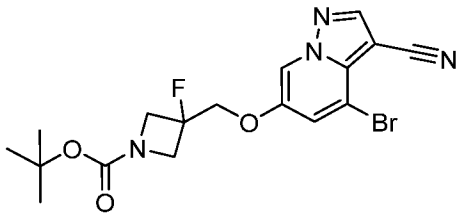
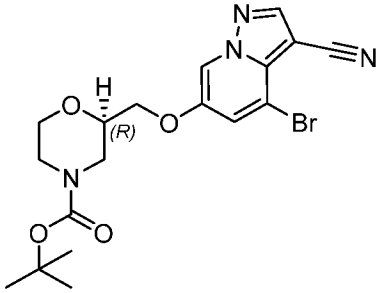
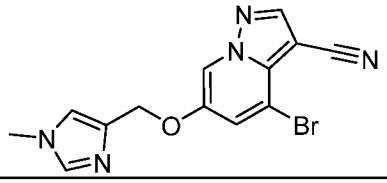
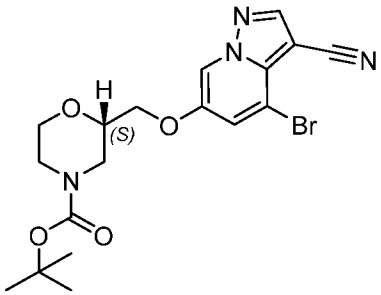
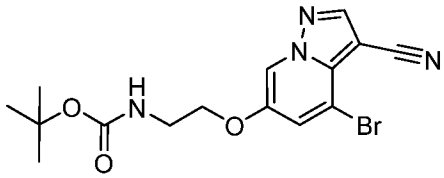
[001257] В смесь 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1,** 200 мг, 0,840 ммоль) в DMA (4,20 мл) последовательно добавляли $K_2CO_{3(тв)}$ (348 мг, 12,1 ммоль) и трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперазин-1-карбоксилат (493 мг, 1,68 ммоль), затем перемешивали в течение 3 ч при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали водой (5x). Твердые вещества собирали, растворяли в ДХМ и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (239 мг, выход 63%). МС (apci) m/z = 452,0 (M+H).

[001258] Соединения, представленные в таблице **bbb,** были получены с использованием

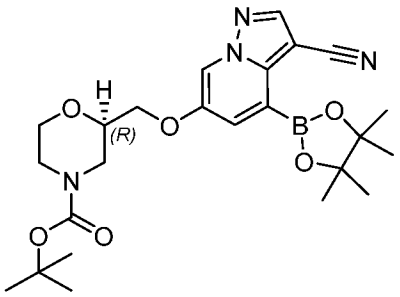
методики, аналогичной той, которая использовалась для синтеза трет-бутил 4-(2-((4-бром-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (**интермедиат P132**), заменяя трет-бутил 4-(2-бромэтил)пиперазин-1-карбоксилат (1,0-2,0 эквивалента) соответствующим алкилгалогенидом (или алкилгалогенидной солью). Реакции проводились при температуре 50-60 °C, завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. В случаях отмеченных (*), потребовалась дополнительная стадия обработки, включающая водную обработку фильтрата (или реакционной смеси) с использованием ДХМ, воды и насыщенного водного раствора хлорида натрия с последующей хроматографической очисткой органических фаз после экстракции с использованием подходящего градиента элюента.,

Таблица bbb

Интермедиат #	Структура	Химическое название	Аналитические данные
P133		трет-бутил 3-(((4-бром-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилат	^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,49 (уш. M, 1H), 4,19 м, 2H), 3,46-3,82 (м, 6H), 2,28 (м, 1H)) 2,09 (м, 1H), 1,46 (с, 12H).
P134		4-бром-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	МС (apci) m/z 337 (M + 2, с паттерном

Интермедиат #	Структура	Химическое название	Аналитические данные
			Br)
P135 *		трет-бутил 3 -(((4-бром-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат	^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,83 (д, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 4,49-4,55 (д, 2H), 3,91-4,15 (м, 4H), 1,39 (с 9H)
P136 *		трет-бутил (R)-2 -(((4-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат	^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 3,78-4,42 (м, 9H), 1,48 (с, 9H)
P137 *		4-бром-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	МС (apci) m/z 334 (M + 2, с паттерном Br)
P138 *		трет-бутил(S)-2 -(((4-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксилат	^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) 8,23 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 3,52-4,14 (м, 9H), 1,48 (с, 9H)
P139 *		трет-бутил (2 -((4-бром-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)этил)карбамат	^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 4,91 (т, 2H), 4,03 (т, 2H), 3,56 (т, 2H), 1,44 (с, 9H)

[001259] Интермедиат P140



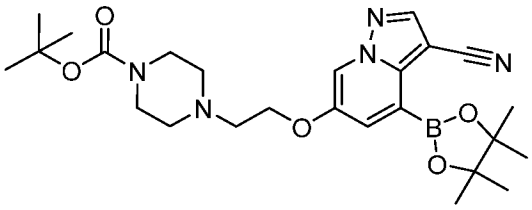
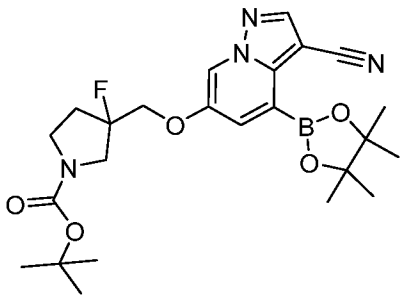
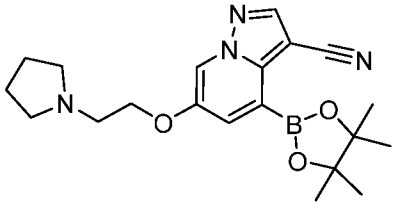
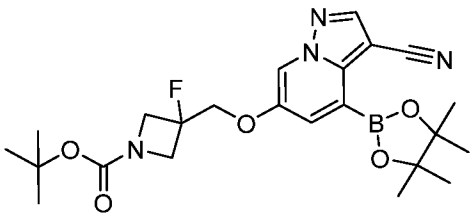
[001260]

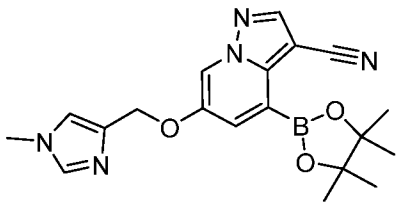
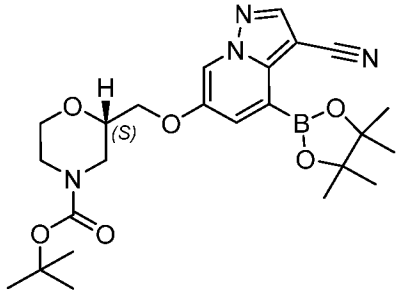
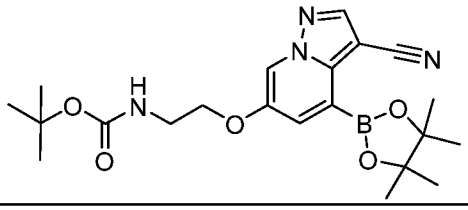
[001261] трет-бутил (R)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин -6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксамид

[001262] В сосуде под давлением смесь трет-бутил (R)-2 -(((4-бром-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (**интермедиат P136;** 367 мг, 0,839 ммоль), бис (пинаколато) диборона (2,131 г, 8,39 ммоль), $PdCl_2(DPPF) \cdot CH_2Cl_2$ (68,4 мг, 0,0839 ммоль) и КОАс (412 мг, 4,20 ммоль) в диоксане (8,393 мл)барботировали $Ar_{(г)}$ в течение 10 минут. Сосуд герметизировали, и смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через бумагу GF/F. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток растирали с пентаном. Суспензию в пентане фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (304 мг, выход 75%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,80-4,12 (м, 6H), 3,52-3,75 (м, 3H), 1,57 (с, 9H), 1,49 (с, 12H).

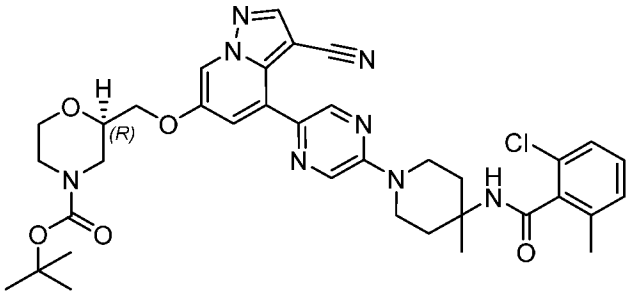
[001263] Соединения из таблицы **ccc** были получены с использованием методики, аналогичной той, которая использовалась для синтеза трет-бутил (R)-2 -(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3), 2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксилат (**интермедиат P140**), замещающий трет-бутил (R)-2 -(((4 -бром-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксилат (**интермедиат P136**) с соответствующим 4-бром-6-алкоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридином -3-карбонитрил из **таблицы bbb** (или синтетического промежуточного звена, на который есть ссылка). Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. Обрабатывание проводилось либо ДХМ, либо EtOAc, и, где отмечено (*), требовалась либо второе растирание с пентаном, либо хроматографическая очистка с использованием подходящего градиента элюента (вместо растирания).

Таблица ссс

Интермедиат #	Структура	Химическое название	Аналитические данные
P141 *		трет-бутил 4-(2-((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-илы)окси) этил)пиперазин-1-карбоксилат	МС (apci) m/z 416,2 (М-пинакол) ^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 4,10 (т, 2Н), 3,45 (т, 4Н), 2,83 (т, 2Н), 2,51 (т, 4Н), 1,45 (s, 9Н), 1,41 (с, 12Н).
P142		трет-бутил 3 -(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилат	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,20 (м, 2Н), 7,67 (с, 1Н), 4,17 (м, 2Н), 3,49-3,84 (м, 5Н), 2,00-2,35 (м, 3Н), 1,45 (с, 9Н), 1,42 (с, 12Н).
P143 *		6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин 3-карбонитрил	МС (apci) m/z 301,1 (М-пинакол)
P144		трет-бутил 3 -(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоновая кислота	^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,21 (д, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,69 (д, 1Н), 4,11-4,39 (м, 6Н), 1,45 (с, 9Н), 1,41 (с, 12Н).)

Интермедиат #	Структура	Химическое название	Аналитические данные
P145		6 -((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,36 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,01 (т, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,26 (с, 12H)
P146		трет-бутил(S)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин -6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксамид	^{1} H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,20 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 3,54-4,25 (м, 9H), 1,48 (с, 9H), 1,42 (с, 12H)
P147		трет-бутил (2-((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)карбамат	МС (apci) m/z 347,1 (М-пинакол)

[001264] Интермедиат P148



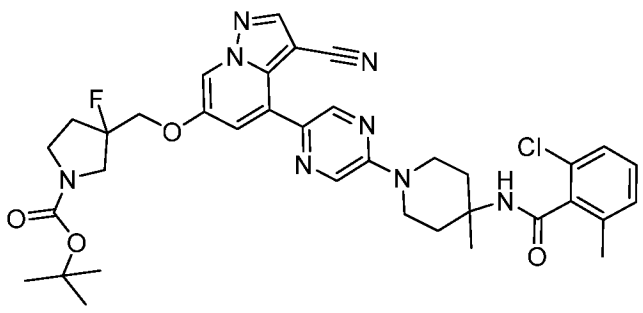
[001265] Трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксамид

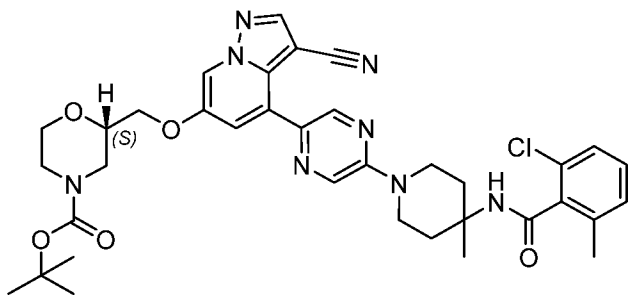
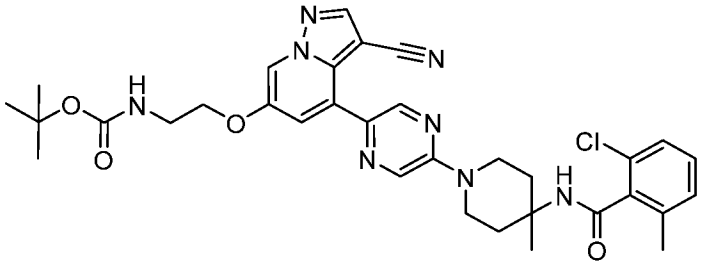
[001266] В трубке под давлением, через смесь трет-бутил (R)-2-пиразоло (((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-

4-карбоксилат (**интермедиат P140**; 96 мг, 0,198 ммоль), 2-хлор-N-(1-(5-хлорпиразин-2-ил))-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид (**интермедиат R48**; 37,6 мг, 0,0991 ммоль), 2M $K_3PO_{4\,(водн.)}$ (149 мкл, 0,297 ммоль), X-phos (9,45 мг, 0,0198 ммоль)) и $Pd_2(dba)_3$ (4,54 мг, 0,00495 ммоль) в диоксане (1,0 мл) продували $Ar_{(г)}$ в течение 10 минут, и затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и последовательно экстрагировали водой (3x), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (40,3 мг, выход 58%). МС (apci) m/z = 701,2 (M+H).

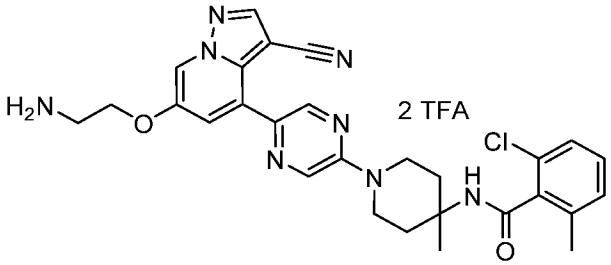
[001267] Соединения из таблицы **ddd** были получены с использованием методики, аналогичной той, которая использовалась для синтеза трет-бутил (R)-2 -(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксилат (**интермедиат P148**), замещающий трет-бутил (R)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксилат (**интермедиат P140**) с соответствующим эфиром бороната из **таблицы ccc** (или синтетического промежуточного продукта, на который есть ссылка). Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием подходящего элюента выделяли указанные в заголовке соединения.

Таблица ddd

Интермедиат #	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
P149		трет-бутил 3-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилат	703,2 (M+H)

Интермедиат #	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
P150		трет-бутил (S)-2-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат	701,2 (M+H)
P151		трет-бутил (2-((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)карбамат	645,2 (M+H)

[001268] Интермедиат P152

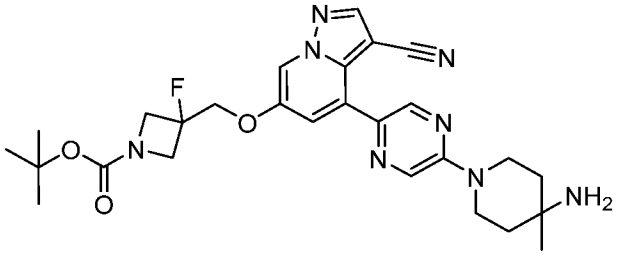


[001269] бис (2,2,2-трифторацетат) N-(1-(5-(6-(2-аминоэтокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2 -хлор-6-метилбензамида

[001270] Раствор трет-бутил (2 -((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)карбамат (**интермедиат P151**; 134 мг, 0,208 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФК (0,5 мл, 6,53 ммоль) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (161 мг,

количественный выход). МС (apci) m/z = 545,2 (M+H).

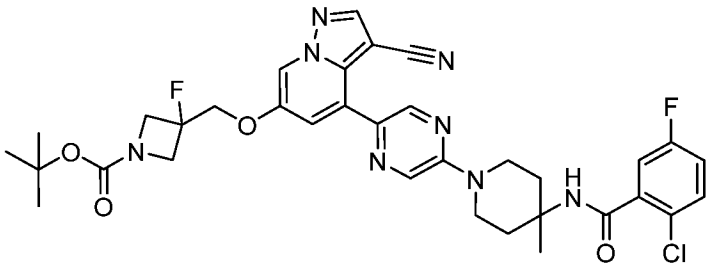
[001271] Интермедиат P153



[001272] Трет-бутил 3 -(((4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоновой кислоты

[001273] В сосуде под давлением через смесь трет-бутил-3-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (**интермедиат P144**; 155 мг, 0,328 ммоль), бис (2,2,2-трифторацетата) 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (**интермедиат R47**; 149 мг, 0,328 ммоль), добавляли 2 М $K_3PO_{4\ (водн.)}$ (492 мкл, 0,984 ммоль), X-phos (31,3 мг, 0,0656 ммоль)) и $Pd_2(dba)_3$ (15,0 мг, 0,0164 ммоль) в диоксане (1,64 мл) продували $Ar_{(г)}$ в течение 3 минут, и затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно, сначала хроматографией на силикагеле (используя 0-30% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента), а затем посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК разбавляли ДХМ, затем экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая чистое соединение, указанное в заголовке (27 мг, 15% выход). МС (apci) m/z = 473,2 (M+H).

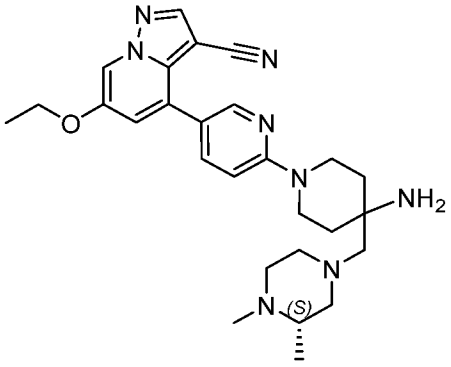
[001274] Интермедиат P154



[001275] Трет-бутил 3-(((4-(5-(4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоновой кислоты

[001276] Раствор 2-хлор-5-фторбензойной кислоты (5,9 мг, 0,034 ммоль), трет-бутил 3 -(((4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил))-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (**интермедиат P153**; 6 мг, 0,011 ммоль), DIEA (20 мкл, 0,11 ммоль) и HATU (8,5 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (112 мкл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3 мг, выход 39%). МС (apci) m/z = 693,2 (M+H).

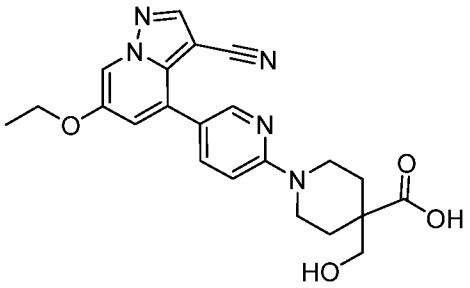
[001277] **Интермедиат P155**



[001278] (S)-4-(6-(4-амино-4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

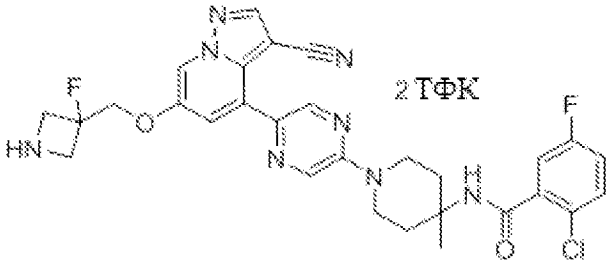
[001279] В раствор трет-бутил (S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P99**; 133,0 мг, 0,2259 ммоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли 12 М $HCl_{(водн)}$ (37,1 мкл, 0,452 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 дней при температуре окружающей среды, после чего упаривали смесь при пониженном давлении. Остаток растворяли в 4:1 ДХМ:изо-PrOH и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x). Водные экстракты промывали дополнительным количеством 4: 1 ДХМ:изо-PrOH (3x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (70,1 мг, 64% выход). МС (apci) m/z = 489,3 (M+H).

[001280] Интермедиат P156



[001281] Интермедиат P156 выделяли в качестве побочного продукта при получении этил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоксилата (пример 701).

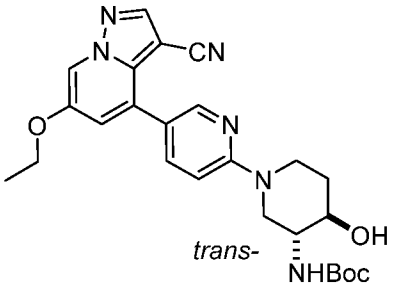
[001282] Интермедиат P157



[001283] бис (2,2,2-трифторацетат) 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамида

[001284] Раствор трет-бутил 3 -(((4-(5-(4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат (**интермедиат P154**; 19 мг, 0,027 ммоль) в ДХМ (2 мл) и ТФК (2 мл, 13 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 73%). МС (apci) m/z = 593,2 (M+H).

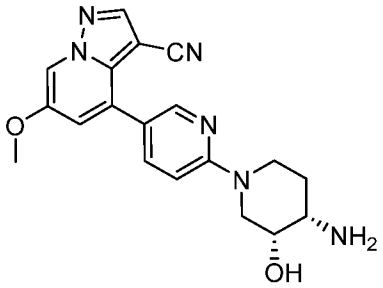
[001285] Интермедиат P158



[001286] трет-бутил ((3r, 4r)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат

[001287] Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,204 г, 0,723 ммоль), трет-бутил ((3r, 4r))-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата (0,313 г, 1,45 ммоль) и DIEA (0,378 мл, 2,17 ммоль) в ДМСО (1,81 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г, 0,69 ммоль, выход 95%). МС (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[001288] **Интермедиат P159**



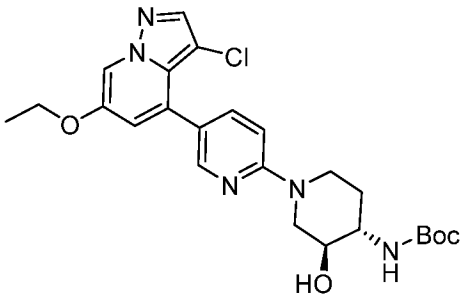
[001289] 4-(6-((3R,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001290] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3- гидроксипиперидин-4-ил)карбамата. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P93**, 0,206 г, 0,768 ммоль), трет-бутила ((3R, 4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (0,216 г, 0,998 ммоль) и DIEA (0,669 мл, 3,84 ммоль) в ДМСО (1,92 мл) нагревали до 90 °C в течение ночи. В ракционную смесь обрабатывали EtOAc и водой. Органические слои промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрируют. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта (0,223 г, выход 62,5%). МС (apci) m/z = 465,2 (M+H).

[001291] Стадия 2: Получение 4-(6-((3R,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила. Трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-

гидроксипиперидин-4-ил)карбамат (0,223 г, 0,480 ммоль) растворяли в ДХМ и ТФК (1 мл каждого) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь упаривали, растворяли в ДХМ и перемешивали с МР-карбонатом в течение 20 минут. Смесь фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке продукта (0,055 г, выход 31,4%). МС (apci) m/z = 365,1 (M+H).

[001292] Интермедиат P160

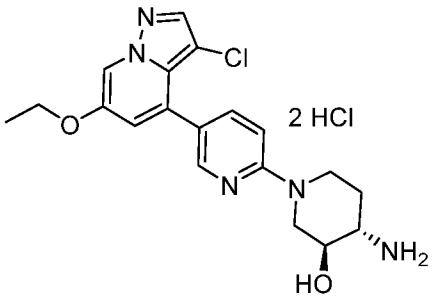


[001293]

[001294] трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-хлор-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамат

[001295] В раствор 3-хлор-6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (**пример 425, стадия 2**; 93,1 мг, 0,319 ммоль) и трет-бутил ((3S, 4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (104 мг, 0,479 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли DIEA (0,279 мл, 1,60 ммоль) и перемешивали при 115 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали, с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, выход 72%). МС (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[001296] Интермедиат P161



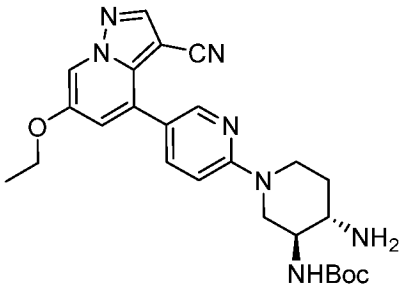
[001297]

[001298] дигидрохлорид (3S, 4S)-4-амино-1-(5-(3-хлор-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ола

[001299] Раствор трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-хлор-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин- 4-ил)карбамат (**интермедиат P160**, 110 мг, 0,225 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл, 0,225 ммоль) добавляли HCl (0,0370 мл, 0,451 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь

концентрировали рпи пониденном давлении с получением указанного в заголовке продукта, предполагая количественный выход. МС (apci) m/z = 388,2 (M+H).

[001300] Интермедиат P162

[001301] 

[001302] трет-бутил ((3S, 4S)-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамат

[001303] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата. Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,270 г, 0,957 ммоль) трет-бутил ((3S, 4R)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата (0,414 г, 1,91 ммоль) и основания Хунига (0,500 мл, 2,87 ммоль) в ДМСО (2,39 мл) нагревают до 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали EtOAc и водой. Органические слои промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение (0,291 г, выход 63,6%). МС (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[001304] Стадия 2: Получение метансульфоната (3S, 4R)-3-((трет-бутоксикарбонил) амино)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин- 2-ил)пиперидин-4-ила. Смесь трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин- 3-ил)карбамата (0,291 г, 0,608 ммоль), метансульфонилхлорида (0,0471 мл, 0,608 ммоль) и основания Хунига (0,159 мл, 0,912 ммоль) в ДХМ (6,08 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали ДХМ и водой. Органические слои промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение (0,293 г, выход 86,6%). МС (apci) m/z = 557,2 (M+H).

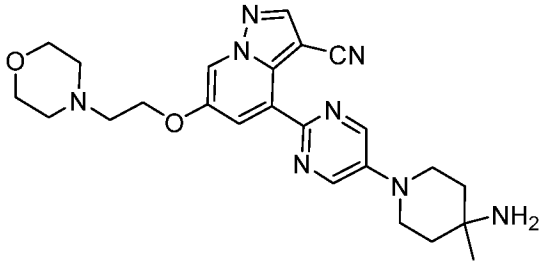
[001305] Стадия 3: Получение трет-бутил ((3S, 4S)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ила)пиперидин-3-ил)карбамата.

метансульфонат (3S, 4R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-(3-циано-6-

этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин -4-ила (0,293 г, 0,526 ммоль) и NaN_3 (0,0513 г, 0,790 ммоль) в ДМФА (2,11 мл) нагревали до 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали ДХМ и водой. Органические слои промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрируют. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (0,177 г, выход 66,8%). МС (apci) m/z = 504,2 (M+H).

[001306] Стадия 4: Получение трет-бутил ((3S, 4S)-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ила)пиперидин-3-ил)карбамата. Раствор трет-бутил ((3S, 4S)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (0,177 г, 0,351 ммоль) и Pd/C (0,00748 г, 0,0703 ммоль) в MeOH (3,51 мл) перемешивали в течение ночи с шаром наполненным H_2. Его фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (0,152 г, выход 90,6%). МС (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[001307] Интермедиат P163



[001308]

[001309] 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

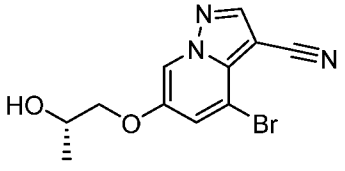
[001310] Стадия 1: Получение 4-(5-бромпиримидин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила К смеси (3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)бороновой кислоты (**интермедиат P127**, 86 мг, 0,27 ммоль) и 5-бром-2-йодпиримидин (78 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,8 мл) добавляют XPhos (26 мг, 0,054 ммоль), Pd_2 (дба)3(12 мг, 0,014 ммоль) и 2M K_3PO_4 (0,4 мл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой (по 15 мл каждый) с последующей экстракцией водного раствора ДХМ (2 × 15 мл). Органические экстракты объединяли и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% ацетона в смеси изомеров гексана) с

получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 41%). МС (apci) m/z = 429,1, 431,1 (M+H).

[001311] Стадия 2: Получение трет-бутил (1-(2-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиримидин-5-ил)-4-метилпиперидина -4-ил)карбамата. Смесь 4-(5-бромпиримидин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (48 мг, 0,11 ммоль), трет-бутил (4-метилпиперидин)-4-ил)карбамата (36 мг, 0,17 ммоль), Cs_2CO_3 (73 мг, 0,22 ммоль), XPHOS (11 мг, 0,022 ммоль) и Pd_2dba_3(10 мг, 0,011 ммоль) в диоксане (1) мл) нагревали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали через слой Celite® и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-100% ацетон в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 35%). МС (apci) m/z = 563,3 (M+H).

[001312] Стадия 3: Получение 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Смесь трет-бутил (1-(2-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиримидин-5-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (22 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДХМ:ТФК 1:1 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем упаривали. Остаток растворяли в минимальном количестве MeOH и пропускали через слой смолы P1-HCO_3. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта с количественным выходом. МС (apci) m/z=463,2 (M+H).

[001313] Интермедиат P164

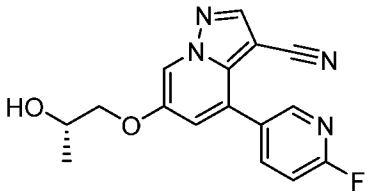
[001314] 

[001315] (S)-4-бром-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001316] К смеси 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1**; 500 мг, 2,10 ммоль) в ДМФА (4 мл) последовательно добавляли $K_2CO_{3(тв)}$ (1451 мг, 10,5 ммоль) и (S)-2-метилоксиран (1830 мг, 31,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при 50 °C в герметичном сосуде. После охлаждения до температуры окружающей среды, Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали

насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Полученную эмульсию фильтровали через крупный стеклянный фильтр и двухфазный фильтрат отделяли. Органические экстракты снова промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), затем сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-90% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (357 мг, выход 57%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,86 (дд 1H), 1,33 (д, 3H).

[001317] Интермедиат P165

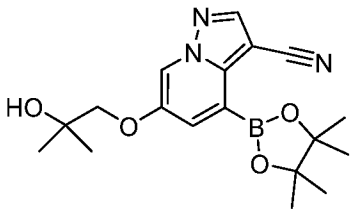


[001318]

[001319] (S)-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001320] В трубке под давлением, в раствор (S)-4-бром-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила **(интермедиат P164;** 357 мг, 1,21 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (323 мг, 1,45 ммоль) и 2 М $Na_2CO_{3\ (водн.)}$ (1808 мкл, 3,62 ммоль) и продували $N_{2(г)}$ в течение 5 мин. К полученной смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (34,8 мг, 0,0301 ммоль), затем снова продували $N_{2(г)}$ в течение 5 минут, прежде чем герметизировать сосуд. Реакционную смесь перемешивали в течение 22 ч при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении и твердые вещества собирали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (191 мг, 51% выход). МС (apci) m/z = 313,1 (M+H).

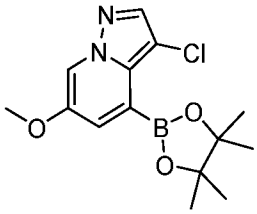
[001321] Интермедиат P166



[001322] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001323] В сосуде под давлением смесь 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P41;** 2,0 г, 6,4 ммоль), бис (пинаколато)) диборон (2,5 г, 9,7 ммоль), $PdCl_2$ (dppf)• CH_2Cl_2 (0,53 г, 0,64 ммоль) и KOAc (1,9 г, 19 ммоль) в диоксане (15 мл)барботировали $Ar_{(г)}$ в течение 10 минут. Сосуд герметизировали и смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (25% EtOAc в гексане в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, выход 91%). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ:8,19 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H) 1,41 (с, 12H), 1,35 (с, 6H).

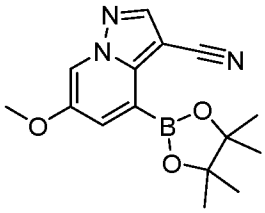
[001324] **Интермедиат P167**



[001325] 3-хлор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин

[001326] Через смесь 4-бром-3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (**интермедиат P84, стадия 1**; 152 мг, 0,581 ммоль), $PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2 (23,7 мг, 0,029 ммоль), KOAc (285 мг, 2,91 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (443 мг, 1,74 ммоль) в диоксане (5,8 мл) продували $Ar_{(г)}$ Реакционный сосуд герметизировали, и смесь перемешивали в течение 2 ч 15 мин при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (102 мг, 57%). МС (apci) m/z = 309,1 (M+H).

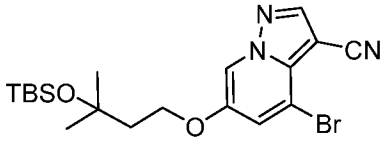
[001327] Интермедиат P168



[001328] 6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001329] Через смесь 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1**, **стадия 6**; 150 мг, 0,6 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (17 мг, 0,02 ммоль), KOAc (165 мг, 1,7 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5“-октаметил-2,2“-бис(1,3,2-диоксаборолана) (267 мг, 1,05 ммоль) в диоксане (4 мл) продували аргон, затем нагревали до 90 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через Celite® и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта (126 мг, 70%).

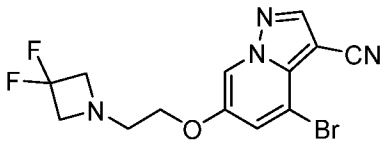
[001330] Интермедиат P169



[001331] 4-бром-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001332] В раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1**; 194 мг, 0,815 ммоль) в DMA (4,0 мл, 0,815 ммоль) добавляют K_2CO_3(338 мг, 2,44 ммоль), затем ((4-бром-2-метилбутан-2-ил)окси) (трет-бутил)диметилсилан (459 мг, 1,63 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 60 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и фильтровали, промывали водой. Полученное твердое вещество растворяли в минимальном количестве ДХМ с последующим добавлением Et_2O, чтобы вызвать осаждение. После перемешивания в течение 2 часов суспензию фильтровали с получением указанного в заголовке продукта (250 мг, 70%). 1H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,19 (с, 1H), 8,09 (уш д, 1H), 7,42 (уш д, 1H), 4,13 (т, 2H), 1,97 (т, 2H), 1,31 (с, 6H), 0,86 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

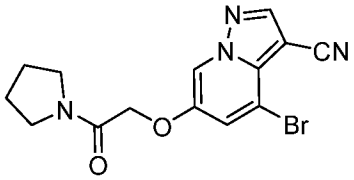
[001333] Интермедиат P170



[001334] 4-бром-6-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001335] К смеси 4-бром-6-(2-хлорэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P125**; 50 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (0,33 мл) добавляли DIEA (291 мкл) (1,7 ммоль), затем 3,3-дифторазетидин (46 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 дней, после чего добавляли дополнительное количество 3,3-дифторазетидина (46 мг, 0,50 ммоль) и нагревание возобновляли еще в течение 16 часов для достижения завершения. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали с получением указанного в заголовке продукта, который непосредственно использовали без дополнительной очистки (31 мг, 37%). МС (apci) m/z = 357, 359 (M+H).

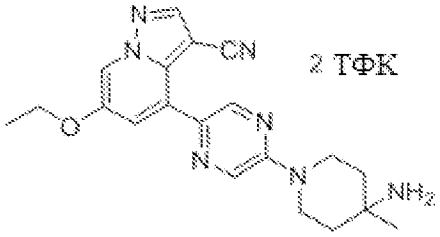
[001336] Интермедиат P171



[001337] 4-бром-6-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001338] В раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1**; В 100 мг, 0,420 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли K_2CO_3 (87,1 мг, 0,63 ммоль), затем 2-хлор-1-(пирролидин-1-ил) этан-1-он (74,4 мг, 0,504 ммоль).). Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение ночи, затем выливали в воду (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч, затем фильтровали и промывали водой осадок (5 мл), получая указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества бежевого цвета (127 мг, 86%)., ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,54 (т, 2H), 3,47 (т, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,90 (м, 2H).

[001339] Интермедиат P172

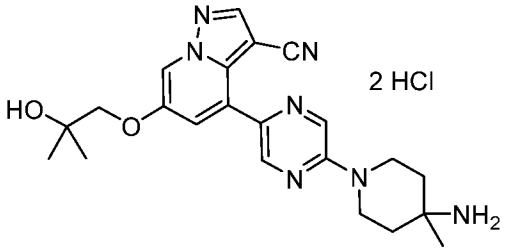


[001340] бис (2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001341] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата. Смесь 6-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P110**; 500 мг, 1,60 ммоль), трет-бутил (1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R46**; 521,8 мг, 1,60 ммоль), K_3PO_4 (2 М водн. 2,4 мл, 4,79 ммоль), дициклогексил(2',4', 6"-триизопропил-[1,1"-бифенил]-2-ил)фосфана (152,2 мг, 0,32 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (73,10 мг, 0,080 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем герметизировали и нагревали до 80 °C в течение ночи. После водной обработки неочищенный материал очищали поредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке продукта (338,5 мг, 44%). МС (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[001342] Стадия 2: Получение бис (2,2,2-трифторацетата) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (338,5 мг, 0,71 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь разбавляли Et_2O (20 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке продукта (342 мг, 80%). МС (apci) m/z = 378,1 (M+H).

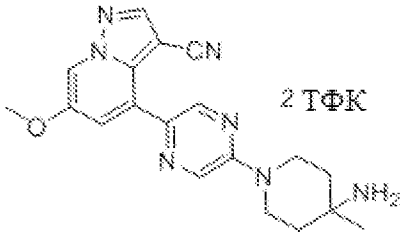
[001343] Интермедиат P173



[001344] дигидрохлорид 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001345] Указанный в заголовке продукт получали в соответствии с методикой, описанной для **интермедиата P172**, заменяя 6-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрилом (**интермедиат P166**) на стадии 1. МС (apci) m/z = 422,3 (M+H).

[001346] Интермедиат P174



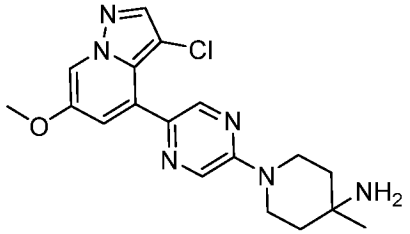
[001347] бис (2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001348] Стадия 1: Получение трет-бутил (4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата. В сосуде под давлением комбинировали трет-бутил (1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (**интермедиат R46**; 26 мг, 0,080 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолан) (202 мг, 0,80 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-ДХМ (6,5 мг, 0,0080 ммоль)), KOAc (39 мг, 0,40 ммоль) и диоксан (796 мкл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут, затем герметизировали и нагревали до 90 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, экстрагировали водный слой ДХМ (3x) после разделения фаз. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Остаток использовали непосредственно на следующем этапе, предполагая количественный выход.

[001349] Стадия 2: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ила)карбамат. Через смесь 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1, стадия 6**; 300 мг, 1,19 ммоль), трет-бутил (4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (1158 мг, 1,19 ммоль), $Pd(Ph_3P)_4$ (138 мг, 0,119 ммоль) и Na_2CO_3 (2 М водн., 3,6 мл, 7,14 ммоль) в диоксане (6,0 мл) продували аргон в течение 10 мин, затем нагревали до 80 °C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4: 1 (5 × 10 мл). Объединенные органические экстракты пропускали через фритту с разделителем фаз и фильтрат упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ), получая указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества (173 мг, 31%). МС (apci) m/z = 464,2 (M+H).

[001350] Стадия 3: Получение бис (2,2), 2-трифторацетата) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (173 мг, 0,336 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут реакционную смесь разбавляли Et_2O (20 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке продукта (163 мг, 78%). МС (apci) m/z = 364,2 (M+H).

[001351] Интермедиат P175

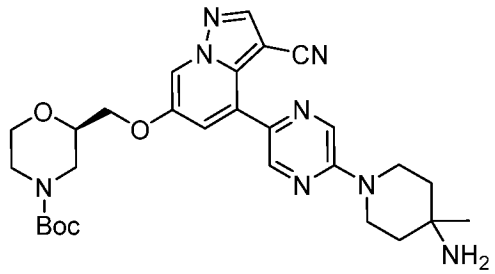


[001352] 1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[001353] Через смесь 3-хлор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (**P167** 55 мг, 0,18 ммоль), 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (**R47**, 40 мг, 0,18 ммоль), дициклогексил(2 ', 4', 6'-триизопропил-[1,1“-бифенил]-2-ил)фосфана (17 мг, 0,036 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (8,2 мг, 0,0089 ммоль) в 1,4-диоксане (891 мкл) и K_3PO_4 (2 М водн., 267 мкл) продували аргон перед герметизацией и

нагревали до 80 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ с 0,2% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 44%). ЖХМС m/z = 373,1 (M+H).

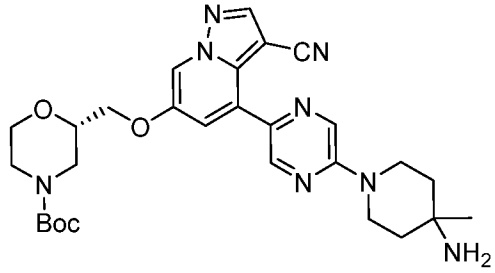
[001354] Интермедиат P176



[001355] трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксамид

[001356] Указанное в заголовке соединение (36 мг, 16%) получали способом, аналогичным описанному для **интермедиата P175**, заменяя 3-хлор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин трет-бутил (R)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилатом (**интермедиат P140**). ЖХМС m/z = 549,3 (M+H).

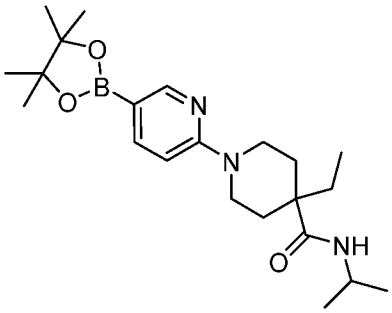
[001357] Интермедиат P177



[001358] трет-бутил (S)-2-(((4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6 ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксамид

[001359] Указанное в заголовке соединение (36 мг, 16%) получали способом, аналогичным описанному для **интермедиата P175**, заменяя 3-хлор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин трет-бутило (S)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилатом (**интермедиат P146**). ЖХМС m/z = 549,3 (M+H).

[001360] Интермедиат R3

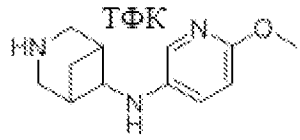


[001361] 4-этил-N-изопропил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид

[001362] Стадия 1: Получение 1-(5-боропиридин-2-ил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты. В раствор 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (2,0 г, 9,0 ммоль) в ДМСО (18 мл) добавляли 4 -этилпиперидин-4-карбоновую кислоту (4,7 г, 30 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (5,0 г, 36 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 20% MeOH/ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (4,2 г, количественный выход). Материал использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001363] Стадия 2: Получение 4-этил-N-изопропил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамида. В раствор 1-(5-боропиридин-2-ил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (2,45 г, 8,81 ммоль) в DMA (35 мл) последовательно добавляли DIEA (8,44 мл, 48,5 ммоль), пропан-2-амин (2,25 мл, 26,4 ммоль) и HATU (8,37 г, 22,0 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали 20% MeOH/ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (0-80% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,0 г, 36% выход). МС (apci) m/z = 411,2 (M+H).

[001364] Интермедиат R8

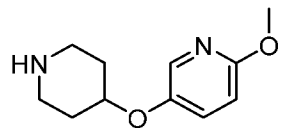


[001365] N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-амин (соль ТФК)

[001366] Стадия 1: Получение трет-бутил 6 -((6-метоксипиридин-3-ил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата. В атмосфере $N_{2(г)}$ в раствор трет-бутил-6-оксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (40 мг, 0,19 ммоль) и 6-метоксипиридин-3-амина (33 мг (0,27 ммоль) в 1: 1 MeOH:DCE (1,5 мл) добавляли декаборан (6,9 мг, 0,057 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь выливали в воду. Полученную двухфазную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (40-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, выход 93%). МС (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001367] Стадия 2: Получение N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-амина (соль ТФК). В раствор трет-бутил 6-((6-метоксипиридин-3-ил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (56 мг, 0,175 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли трифторуксусную кислоту (ТФК) (0,40 мл, 5,26 ммоль и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% вода-ACN с 0,01% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. (25 мг, выход 65%). МС (apci) m/z = 220,1 (M+H).

[001368] Интермедиат R13



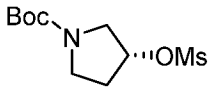
[001369] (2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиридин

[001370] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 6-метоксипиридин-3-ола (100 мг, 0,799 ммоль) и трет-бутил - 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (161 мг, 0,799 ммоль) в ТГФ добавляли PPh_3 (231 мг, 0879 ммоль), затем продували $Ar_{(г)}$ в течение 5 мин. При перемешивании при

температуре окружающей среды в смесь медленно добавляли DIAD (186 мкл, 0,959 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 9 ч при температуре окружающей среды, затем в течение ночи при 70 °C перед добавлением дополнительного количества DIAD (186 мкл, 0,959 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 70 °C, а затем давали ей остыть до температуры окружающей среды. После концентрирования реакционной смеси при пониженном давлении остаток суспендировали в ДХМ и промывавали насыщенным $Na_2CO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (246 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 309,15 (M+H).

[001371] Стадия 2: Получение 2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина. В раствор трет-бутил 4 -((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (246 мг, 0,80 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) добавляли ТФК (4,0 мл, 0,80 ммоль), затем перемешивают в течение 5 минут при температуре окружающей среды перед добавлением дополнительного количества ТФК (1 мл). После перемешивания в течение 45 минут при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (127,5 мг, выход 77%). МС (apci) m/z = 209,1 (M+H).

[001372] Интермедиат R14

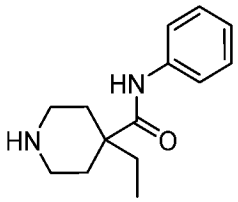


[001373] Трет-бутил (R)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилат

[001374] В раствор N-трет-бутоксикарбонил-(R)-(-)- 3-пирролидинола (2,0 г, 10,7 ммоль) в ДХМ (28 мл) добавляли ТЭА (2,9 мл, 21,4 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °C в течение 30 минут. Затем добавляли метансульфонилхлорид (868 мкл, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (2,83 г, выход 100%). ^{1} H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 6) δ 5,24 (с, 1H), 3,55-3,38 (м, 3H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,18-

2,08 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

[001375] Интермедиат R15

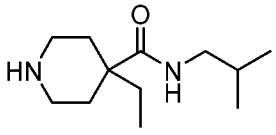


[001376] 4-этил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамид

[001377] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-этил-4-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (269,5 мг, 1,047 ммоль) и HATU (477,9 мг, 1,257 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) добавляли DIEA (3,649 мл, 2,095 ммоль) и анилин (0,1051 мл, 1,152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 60 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 348,1 мг, 1,047 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 233,2 (M+H-Boc).

[001378] Стадия 2: Получение 4-этил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамида. В раствор трет-бутил 4-этил-4-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (348,1 мг, 1,047 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (162,4 мг, 0,6990 ммоль, выход 66,7% на двух стадиях). МС (apci) m/z = 233,1 (M+H).

[001379] Интермедиат R16



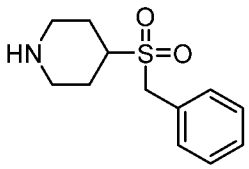
[001380] 4-этил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[001381] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-этил-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-1-

карбоксилата. В раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (260,3 мг, 1,012 ммоль) и HATU (461,5 мг, 1,214 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) добавляли DIEA (3,524 мл, 2,023 ммоль) и 2-метилпропан-1-амин (81,38 мг, 1,113 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 60 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 216 мг, 1,012 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 213,2 (M+H-Boc).

[001382] Стадия 2: Получение 4-этил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида. В раствор трет-бутил-4-этил-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (216 мг, 1,012 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100,8 мг, 0,3988 ммоль, выход 39% на двух стадиях). МС (apci) m/z = 213,2 (M+H).

[001383] **Интермедиат R17**



[001384] 4-(бензилсульфонил)пиперидин

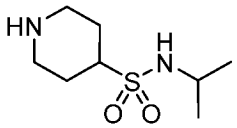
[001385] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(бензилтио)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор трет-бутил-4-меркаптопиперидин-1-карбоксилата (211,2 мг, 0,9718 ммоль) и бензилбромида (199,5 мг, 1,166 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) добавляли карбонат калия (537,2 мг, 3,887 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 60 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (290,1 мг, 0,9436

ммоль, выход 97%) с достаточной чистотой Стадия 2: МС (apci) m/z = 208,1 (M+H-Boc).

[001386] Стадия 2: Получение трет-бутил-4-(бензилсульфонил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор трет-бутил-4-(бензилтио)пиперидин-1-карбоксилата (290,1 мг, 0,9436 ммоль) в ДХМ (9,5 мл) добавляли 3-хлорпероксобензойной кислоты (488,5 мг, 2,831 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C и постепенно нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 320,3 мг, 0,9436 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 240,1 (M+H-Boc).

[001387] Стадия 3: Получение 4-(бензилсульфонил)пиперидина. В раствор трет-бутил 4-(бензилсульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (320,3 мг, 0,9436 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, затем экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (138,0 мг, 0,5766 ммоль, выход 61,1% на двух стадиях). МС (apci) m/z = 240,1 (M+H).

[001388] Интермедиат R18



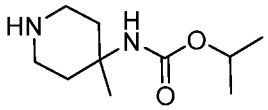
[001389] N-изопропилпиперидин-4-сульфонамид

[001390] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-(N-изопропилсульфамоил)пиперидин-1-карбоксилата. В смесь трет-бутил-4-(хлорсульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0137 г, 3,5723 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли пиридин (722 мкл, 8,93 ммоль) и пропан-2-амин (460 мкл, 5,36 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь промывали водой (4 раза). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для использования на стадии 2 (1,09 г, количественный выход). МС (apci) m/z = 207,2 [(M-Boc) + H].

[001391] Стадия 2: Получение N-изопропилпиперидин-4-сульфонамида. Неочищенный

трет-бутил-4-(N-изопропилсульфамоил)пиперидин-1-карбоксилат (1,09 г, 3,56 ммоль) суспендировали в ДХМ (5 мл) и добавляли ТФК (2,5 мл, 32 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часа при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток суспендировали в смеси 4: 1 ДХМ:изо-PrOH и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (734 мг, выход количественный выход). МС (apci) m/z = 207,2 (M+H).

[001392] Интермедиат R19



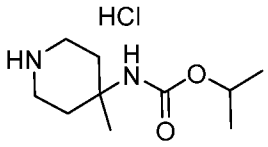
[001393] изопропил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001394] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-((изопропоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. Смесь трет-бутил 4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (546,5 мг, 2,550 ммоль) и DIEA (1113 мкл, 6,375 ммоль) в ДХМ (164,1 мкл) охлаждали до 0 °C, затем добавляли по каплям (в течение 10 мин) изопропилкарбонохлоридат (3825 мкл, 3,825 ммоль). После того как смеси давали постепенно нагреться до температуры окружающей среды, смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (746,6 мг, выход 97%). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H).

[001395] Стадия 2: Часть А: Получение изопропил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата. В смесь трет-бутил 4 -((изопропоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (315,0 мг, 1,049 ммоль) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляли ТФК (2,5 мл, 32 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток суспендировали в ДХМ, добавляли насыщенный $NaHCO_{3(водн.)}$, и затем двухфазную смесь экстрагировали смесью смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1. Водную фазу оставляли для стадии 2: часть В. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения

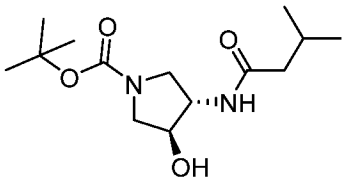
(96,0 мг, выход 46%). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H).

[001396] Стадия 2: Часть Б: получение гидрохлорида изопропил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата .



[001397] Дополнительное указанное в заголовке соединение в форме соли HCl экстрагировали из водной фазы, доводя pH водных экстрактов до pH 2 добавлением 2M $HCl_{(водн.)}$. Подкисленные водные экстракты упаривали при пониженном давлении, уменьшая объем вдвое. Растирание полученной смеси с диоксаном приводило к осадку, который собирали фильтрованием. Последующая сушка на воздухе твердого вещества приводила к соли HCl указанного в заголовке соединения (182,7 мг, количественный выход на основе ожидаемого извлечения). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H):

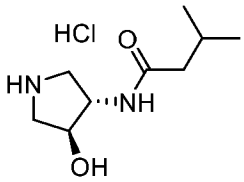
[001398] Интермедиат R20



[001399] трет-бутил (3S, 4S)-3-гидрокси-4-(3-метилбутанамидо)пирролидин-1-карбоксилат

[001400] В раствор трет-бутил (3S, 4S)-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (355,5 мг, 1,758 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (921,0 мкл, 5,273 ммоль), затем перемешивали для 30 мин при 0 °C. К смеси при 0 °C добавляли по каплям изовалерилхлорид (235,7 мкл, 1,933 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 минут, в течение которых температуре позволяли постепенно достичь температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (487,2 мг, выход 97%). МС (apci) m/z = 187,2 ([M - boc] + H).

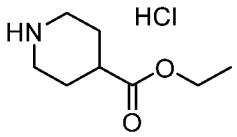
[001401] Интермедиат R21



[001402] Гидрохлорид N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида

[001403] В раствор трет-бутил (3S,4S)-3-гидрокси-4-(3-метилбутанамидо)пирролидин-1-карбоксилата (**интермедиат R20**; 487,2 мг, 1,701 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 12 М $HCl_{(водн.)}$ (139,7 мкл, 1,701 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часа при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (378 мг, 100% выход). МС (apci) m/z = 187,2 (M+H-Boc).

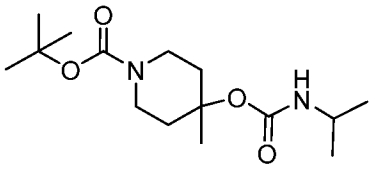
[001404] **Интермедиат R22**



[001405] Гидрохлорид этилпиперидин-4-карбоксилата

[001406] В раствор 1-(трет-бутил) 4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (321,9 мг, 1,251 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (2,0 мл, 25,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Сырой остаток суспендировали в диоксане и добавляли 12 М $HCl_{(водн)}$. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 99%).

[001407] **Интермедиат R23**

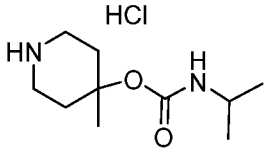


[001408] трет-бутил 4-(изопропилкарбамоил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

[001409] Раствор 2-изоцианатопропана (50,5 мг, 0,593 ммоль) в ДХМ (2 мл) и 12 М $HCl_{(водн.)}$ (2,44 мкл, 0,0297 ммоль) перемешивали 5 минут при температуре окружающей среды, затем добавляли к трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилату (172,1 мг, 0,7994 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды перед добавлением дополнительного количества 2-изоцианатопропана (50,5 мг, 0,593 ммоль) и 12 М $HCl_{(водн)}$ (2,44 мкл, 0,0297 ммоль). Полученную смесь

перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды, после чего добавляли второй эквивалент 2-изоцианатопропана (50,5 мг, 0,593 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (180 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H).

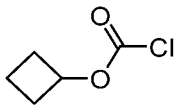
[001410] Интермедиат R24



[001411] Гидрохлорид 4-метилпиперидин-4-илизопропилкарбамата

[001412] В раствор трет-бутил 4-((изопропилкарбамоил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (**интермедиат R23**; 60 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1,0 мл, 13,0 ммоль), Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, после чего концентрировали смесь при пониженном давлении. Неочищенный остаток суспендировали в диоксане (1 мл) и добавляли две капли конц. $HCl_{(водн.)}$ Полученную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 201,2 (M+H).

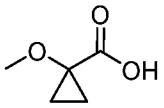
[001413] Интермедиат R25



[001414] Циклобутилкарбонохлоридат

[001415] Указанное в заголовке соединение (93,3 мг, 0,693 ммоль, предполагается количественный выход) получали и выделяли с использованием методики, аналогичной описанной для (S)-тетрагидрофуран-3-ил карбонохлоридата, (**интермедиат R54**), заменяя (S)-тетрагидрофуран-3-ол (100 мг, 1,13 ммоль) циклобутанолом (54,3 мкл, 0,693 ммоль).

[001416] Интермедиат R26

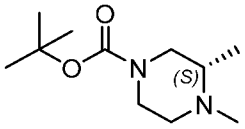


[001417] 1-метоксициклопропан-1-карбоновая кислота

[001418] Стадия 1: Получение метил 1-метоксициклопропан-1-карбоксилата. В раствор 1-гидрокси-1-циклопропанкарбоновой кислоты (1,02 г, 9,99 ммоль) в ДМФА (33 мл) последовательно добавляли йодометан (1,56 мл, 25,0 ммоль) и NaH (60 мас.% в минеральном масле; 1,00 г, 25,0 ммоль), затем перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой, и затем экстрагировали Et_2O (2x). Объединенные органические экстракты промывали последовательно водой (3x) и водным насыщенным раствором хлорида натрия (1x), и затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединение с достаточной чистотой для использования на стадии 2 (1,30 г, количественный выход).

[001419] Стадия 2: Получение 1-метоксициклопропан-1-карбоновой кислоты. В раствор неочищенного метил 1-метоксициклопропан-1-карбоксилата (стадия 1; 1,30, 9,99 ммоль, предположительно) в смеси 1: 1 ТГФ: MeOH (60 мл) добавляли 2,0 М КОН $_{(водн.)}$. (14,99 мл, 29,97 ммоль), затем перемешивали в течение 60 часов при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли Et_2O и экстрагировали 1,0 М $NaOH_{(водн.)}$ (2x). Объединенные водные экстракты подкисляли до pH ~ 2 добавлением 4,0 М $HCl_{(водн.)}$, затем их экстрагировали ДХМ (2x). Объединенные экстракты ДХМ сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв.)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 99%). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,56 (с, 1Н), 3,29 (с, 3Н), 1,14-1,04 (м, 4Н).

[001420] Интермедиат R27

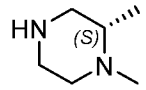


[001421] трет-бутил (S)-3,4-диметилпиперазин-1-карбоксилат

[001422] В раствор трет-бутил(S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (4,9980 г, 24,955 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли формальдегид (37 мас.% в воде с 5-15% стабилизатора MeOH; 2,79 мл, 37,4 ммоль) и перемешивали в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды. В реакционную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (7,9334 мг, 37,432 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и фильтровали. Фильтрат экстрагировали последовательно насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x) и водой. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и

упаривали при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3,9335 мг, 74% выход). МС (apci) m/z = 215,2 (M+H).

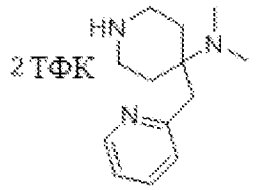
[001423] Интермедиат R28



[001424] (S)-1,2-диметилпиперазин

[001425] В раствор трет-бутил(S)-3,4-диметилпиперазин-1-карбоксилата (**интермедиат R27**; 3,9335 г, 18,354 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (1,5 мл, 19,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Водные экстракты снова экстрагировали смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,0 г, 95% выход). МС (apci) m/z = 115,3 (M+H).

[001426] Интермедиат R29



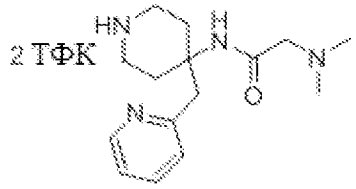
[001427] бис (2,2,2-трифторацетат) N, N-диметил-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-амина

[001428] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(диметиламино)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор трет-бутил-4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (50,2 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (1,15 мл) добавляли формальдегид (37 мас.% в воде с 5% -15% стабилизатора MeOH; 64,7 мкл, 0,861 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (365 мг, 1,72 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой и двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (3x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. После обратной экстракции всех водных экстрактов еще раз с помощью ДХМ все экстракты ДХМ объединяли и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на

силикагеле (50-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с последующим добавлением 0-10% MeOH в EtOAc) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001429] Стадия 2: Получение бис(2,2,2-трифторацетата) N,N-диметил-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-амина. В смесь трет-бутил-4-(диметиламино)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (55 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1 мл, 6,51 ммоль), Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (77,0 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 220,1 (M+H).

[001430] Интермедиат R30



[001431] бис (2,2,2-трифторацетат) 2-(диметиламино)-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамида

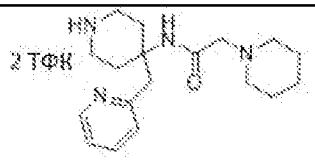
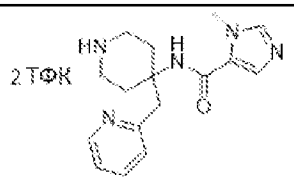
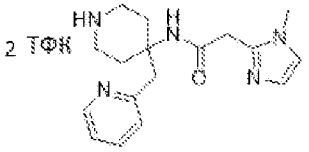
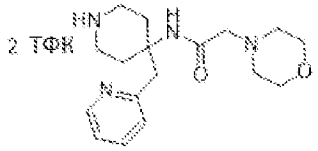
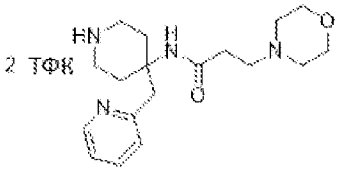
[001432] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-(2-(диметиламино)ацетамидо)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 1-трет-бутил-4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (1144 мкл) последовательно добавляли HATU (78,3 мг, 0,206 ммоль), DIEA (59,8 мкл, 0,343 ммоль) и N, N-диметилглицин (19,5 мг, 0,189 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN/воду с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая соль ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК суспендировали в MeOH (5 мл), элюируя через основную смолу (Stratospheres P1-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 77%). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

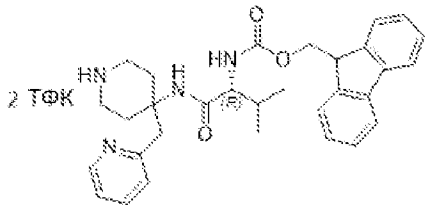
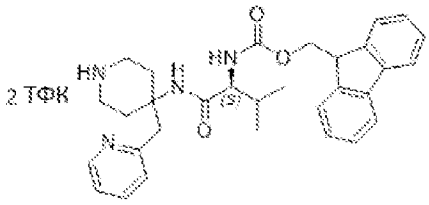
[001433] Стадия 2: Получение бис (2,2,2-трифторацетата) 2-(диметиламино)-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамида. В смесь трет-бутил-4-(2-(диметиламино)ацетамидо)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,07 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды с получением

указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 75%). МС (apci) m/z = 277,2 (M+H).

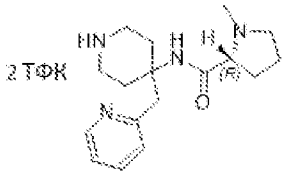
[001434] Соединения, представленные в таблице **ааа** были получены с использованием методики, аналогичной той, которая использовалась для синтеза бис (2,2), 2-трифторацетата) 2-(диметиламино)-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил) ацетамида (**интермедиат R30**) заменяя N, N-диметилглицин на стадии 1 (1,0-1,1 эквивалента) соответствующей карбоновой кислоты.

Таблица ааа

Интермедиат #	**Структура**	**Химическое название**	**МС (apci) m/z**
R31		бис (2,2,2-трифторацетат) 2-(пиперидин-1-ил)-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамида	317,3 (M+H)
R32		бис (2,2,2-трифторацетат) 1-метил-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-имидазол-5-карбоксамида	300,2 (M+H)
R33		бис (2,2,2-трифторацетат) 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамида	314,3 (M+H)
R34		бис (2,2,2-трифторацетат) 2-морфолино-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамида	319,2 (M+H)
R35		бис (2,2,2-трифторацетат) 3-морфолино-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)пропанамида	333,2 (M+H)

Интермедиат #	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
R36		бис (2,2,2-трифторацетат) (9H-флуорен-9-ил)метил (R)-(3-метил-1-оксо-1-((4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил) амино)бутан-2-ил)карбамата	513,2 (M+H)
R37		бис (2,2,2-трифторацетат) (9H-флуорен-9-ил)метил (S)-(3-метил-1-оксо-1-((4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил) амино)бутан-2-ил)карбамата	513,2 (M+H)

[001435] Интермедиат R38

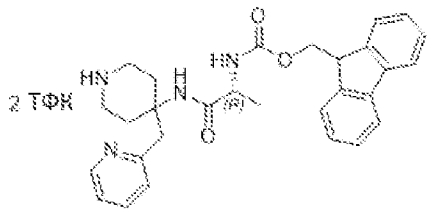


[001436] бис (2,2,2-трифторацетат) (R)-1-метил-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида,

[001437] Стадия 1: Получение трет-бутил (R)-4-(1-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата В раствор 1-трет-бутил-4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (1144 мкл) последовательно добавляли HATU (78,3 мг, 0,206 ммоль), DIEA (59,8 мкл, 0,343 ммоль) и N-метил-D-пролин гидрохлорид (28,4 мг, 0,172 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN/воду с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая соль ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК суспендировали в MeOH (5 мл), элюируя через основную смолу (Stratospheres P1-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 80%). МС (apci) m/z = 408,3 (M+H).

[001438] Стадия 2: Получение бис (2,2,2-трифторацетата) (R)-1-метил-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида. В смесь трет-бутил (R)-4-(1-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (55 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,07 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, после чего упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (55 мг, выход 76%). МС (apci) m/z = 303,2 (M+H).

[001439] Интермедиат R39



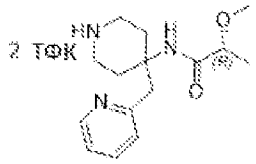
[001440] бис (2), 2,2-трифторацетат) (9H-флуорен-9-ил)метил (R)-(1-оксо-1 -((4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата

[001441] Стадия 1: Получение трет-бутил (R)-4-(2 -((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил) амино)пропанамидо)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 1-трет-бутил 4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (51,3 мг, 0,176 ммоль) в ДХМ (880 мкл) последовательно добавляли HATU (80,3 мг, 0,211 ммоль), DIEA (61,3 мкл, 0,352 ммоль) и (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-аланин (58,0 мг, 0,176 ммоль), затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней. Реакционную смесь промывают водой, затем сушили над $Na_2SO_{4(тв.)}$, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, а затем 0-10% MeOH/EtOAc), с получением очищенного указанного в заголовке соединения (107 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 585,2 (M+H).

[001442] Стадия 2: Получение бис(2,2,2-трифторацетата) (9H-флуорен-9-ил)метил (R)-(1-оксо-1-((4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)амино)пропан-2-ила)карбамата. В смесь трет-бутил (R)-4-(2 -((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (55 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл, 6,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, после чего упаривали при пониженном давлении,

получая указанное в заголовке соединение (130 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 485,2 (M+H).

[001443] Интермедиат R40

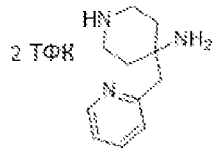


[001444] бис (2,2,2-трифторацетат) (R)-2-метокси-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)пропенамида

[001445] Стадия 1: Получение трет-бутил (R)-4-(2-метоксипропанамидо)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 1-трет-бутил 4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (51,3 мг, 0,176 ммоль) в ДХМ (880 мкл) последовательно добавляли HATU (80,3 мг, 0,211 ммоль), DIEA (61,3 мкл, 0,352 ммоль) и (R)-(+)- 2-метоксипропионовую кислоту (18,9 мкл, 0,176 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% EtOAc/Hex, и затем 0-10% MeOH/EtOAc) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (0,176 ммоль, предполагаемый количественный выход), которое переносили непосредственно на стадию 2. МС (apci) m/z = 378,2 (M+H).

[001446] Стадия 2: Получение бис(2,2,2-трифторацетата) (R)-2-метокси-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)пропенамида. В смесь трет-бутил (R)-4-(2-метоксипропанамидо)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 1; 0,176 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,07 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (123 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 278,2 (M+H).

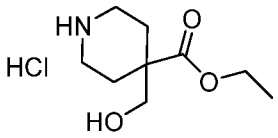
[001447] Интермедиат R41



[001448] бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-амина

[001449] В смесь 1-трет-бутил-4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,686 ммоль) в ДХМ (0,25 мл) добавляли ТФК (0,25 мл, 3,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1,75 часа при температуре окружающей среды, после чего упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (287 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 192,2 (M+H)

[001450] **Интермедиат R42**

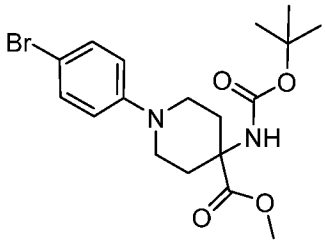


[001451] гидрохлорид этил 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоксилата

[001452] Стадия 1: Получение 1-(трет-бутил) 4-этил 4-(гидроксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата Раствор 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (6,86 г, 26,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до -40 °С. В холодный раствор медленно добавляли LiHMDS (53,3 мл, 53,3 ммоль) и перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Затем добавляли параформальдегид (3,20 г, 106,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, затем перемешивали в течение 14 часов. Реакционную смесь выливали в воду и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, затем экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10,6 г, количественный выход). Часть неочищенного остатка (1 г) очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя от 9: 1 до 1: 1 смесь смесей гексанов: EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения, которое переносили непосредственно на стадию 2. МС (apci) m/z = 188,1 (M+H-Boc).

[001453] Стадия 2: Получение гидрохлорида этил 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоксилата В раствор 1-(трет-бутил) 4-этил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (250 мг, 0,870 ммоль) в MeOH (1740 мкл) по каплям добавляли 12 М $HCl_{(водн.)}$ (725мкл, 8,70 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли MeOH и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с EtOAc (5 мл) и ACN (5 мл), затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (195 мг, выход 100%).

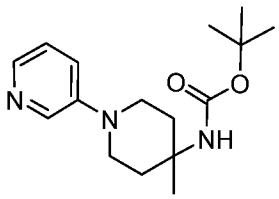
[001454] Интермедиат R43



[001455] метил 1-(4-бромфенил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-4-карбоксилат

[001456] В сосуде под давлением, в раствор метил 4 -((трет-бутоксикарбонил) амино)пиперидин-4-карбоксилата (1,99 г, 7,70 ммоль) в диоксане (77 мл) добавляли 1,4-дибромбензол (5,45 г, 23,1 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,705 г, 0,770 ммоль), **(±)-BINAP** (0,959 г, 1,54 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (7,53 г, 23,1 ммоль), затем продували с помощью $Ar_{(г)}$. Сосуд герметизировали и перемешивали в течение 16 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (2x), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 5-75% EtOAc в смеси гексанов в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (377,4 мг, выход 81%). МС (apci) m/z = 415,2 (M + 2 с паттерном Br).

[001457] Интермедиат R44

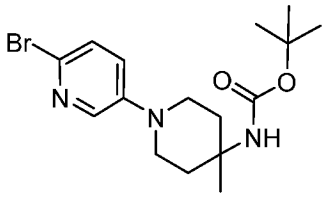


[001458] трет-бутил (4-метил-1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамат

[001459] В трубке под давлением, через суспензию 3-бромпиридина (304,9 мкл, 3,165 ммоль), трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (678,2 мг, 3,165 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв.)}$ (2,062 г, 6,329 ммоль) в диоксане (15 мл) продували $N_{2(г)}$ в течение 5 минут, затем добавляли X-phos (150,9 мг, 0,3165 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (144,9 мг, 0,1582 ммоль). Полученную смесь продували $N_{2(г)}$. После герметизации сосуда реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную суспензию разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 25

мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% ацетон/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (639,9 мг, выход 81%). МС (apci) m/z = 292,2 (M+H).

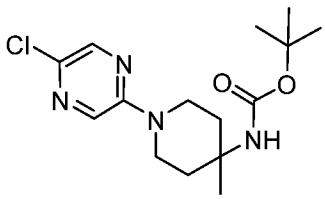
[001460] Интермедиат R45



[001461] трет-бутил (1-(6-бромпиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001462] Раствор трет-бутил (4-метил-1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R44**; 50 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) охлаждали до 0 °C, затем к нему добавляли NBS (30,5 мг, 0,172 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °C, и затем разбавляли водой. Двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (2 × 1 мл). Объединенные органические экстракты частично концентрировали, затем очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (0-90% ацетон/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (50,2 мг, выход 79%). МС (apci) m/z = 372,2 (M+H).

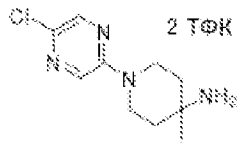
[001463] Интермедиат R46



[001464] трет-бутил (1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001465] В герметичном сосуде смесь трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (1,44 г, 6,71 ммоль), 2,5-дихлорпиразина (1,00 г, 6,71 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (4,64 г, 33,6 ммоль) в диоксане (67,1 мл) перемешивали в течение 60 часов при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную суспензию разбавляли EtOAc, фильтровали через целит, затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (657 мг, 30%). МС (apci) m/z = 327,1 (M+H).

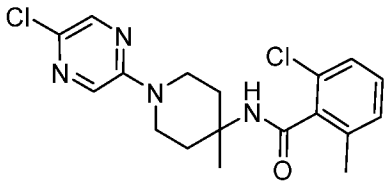
[001466] Интермедиат R47



[001467] бис(2,2,2-трифторацетат) 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина

[001468] В смесь трет-бутил (1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R46**; 500 мг, 1,53 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (0,25 мл, 3,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, после чего концентрировали смесь при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (696 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 227,1 (M+H).

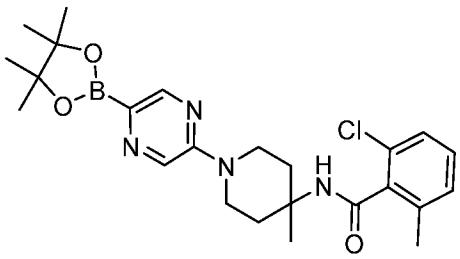
[001469] **Интермедиат R48**



[001470] 2-хлор-N-(1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[001471] В раствор бис (2,2,2-трифторацетата) 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (**интермедиат R47**; 596 мг, 1,31 ммоль) в ДХМ (26 мл) последовательно добавляли 2-хлор-6-метилбензойную кислоту (1,345 г, 7,89 ммоль), HATU (1,999 г, 5,26 ммоль) и DIEA (4,6 мл, 26,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 72%). МС (apci) m/z = 379 (M+H).

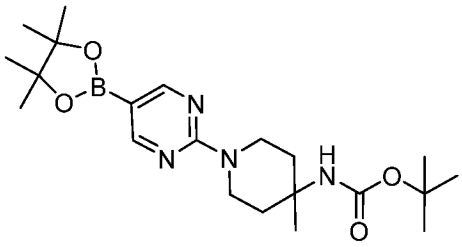
[001472] **Интермедиат R49**



[001473] 2-хлор-6-метил-N-(4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-ил)пиперидин -4-ил)бензамид

[001474] В сосуде под давлением через смесь 2-хлор-N-(1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамида (**интермедиат R48**; 730 мг, 1,92 ммоль), бис(пинаколато)диборона (4,888 г, 19,2 ммоль), KOAc (944 мг, 9,62 ммоль) и *$PdCl_2$ (dppf)* • *CH_2Cl_2* (157 мг, 0,192 ммоль), в диоксане (19,25 мл) продували $Ar_{(г)}$. Сосуд герметизировали, и смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через фильтр GF/F. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток растирали с пентаном (50 мл). Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 4 минут, затем фильтровали. Твердое вещество собирали с получением указанного в заголовке соединения (980 мг, выход 54%). МС (apci) m/z = 389,1 (M+H).

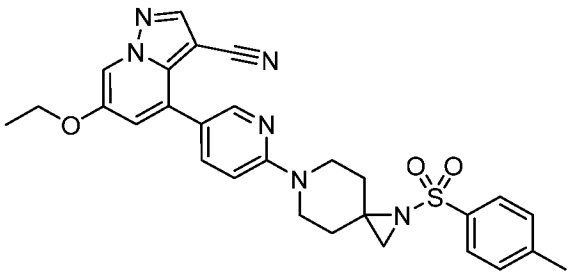
[001475] Интермедиат R50



[001476] трет-бутил (4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамат

[001477] В сосуд под давлением добавляли трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (0,23 г, 1,1 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (0,2 г, 0,89 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (944 мг, 9,62 ммоль) и диоксан (8,9 мл). Сосуд герметизировали, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь оставляли в виде суспензии (т.е. без дальнейшей обработки, очистки или выделения), содержащей указанное в заголовке соединение (предполагаемо 370 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 419,3 (M+H).

[001478] Интермедиат R51

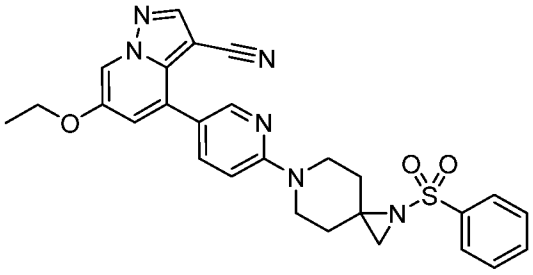


[001479] 6-этокси-4-(6-(1-тозил-1,6-диазаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-

ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001480] Смесь 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P56,** 78,5 мг, 0,200 ммоль), TsCl(114 мг, 0,600 ммоль), DMAP (4,89 мг, 0,0400 ммоль) и ТЭА (139 мкл, 1,00 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды перед добавлением дополнительного количества TsCl(38 мг, 0,20 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 15 часов при температуре окружающей среды полученную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 52%). МС (apci) m/z = 529,2 (M+H), 551,2 (M+Na).

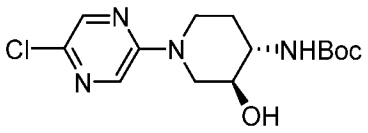
[001481] Интермедиат R52



[001482] 6-этокси-4-(6-(1-(фенилсульфонил)-1,6-диазаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001483] В суспензию 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P56,** 40 мг, 0,10 ммоль) и ТЭА (57 мкл, 0,41 ммоль) в ДХМ (2 мл) последовательно добавляли бензолсульфонилхлорид (33 мкл, 0,25 ммоль) и DMAP (1,2 мг, 0,01 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 22 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в гексане), с получением указанного в заголовке соединени (26 мг, выход 50%). МС (apci) m/z = 515,2 (M+H), 537,1 (M+Na).

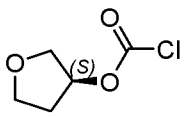
[001484] Интермедиат R53



[001485] Трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-хлорпиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамат

[001486] Раствор 2,5-дихлорпиразина (217 мг, 1,46 ммоль), трет-бутил ((3S,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (300 мг, 1,387 ммоль) и K_2CO_3 (575 мг 2,25 ммоль) в ДМСО (2,3 мл) перемешивали при 90 °C в течение 12 часов, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH/ДХМ) с последующей хроматографией с обращенной фазой (0-98% MeCN/вода). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали для удаления большей части ACN, разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), и сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (180,7 мг, выход 40%). МС (apci) m/z = 329,2 (M+H).

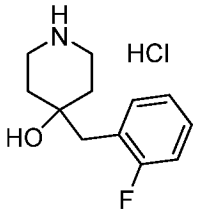
[001487] Интермедиат R54



[001488] (S)-тетрагидрофуран-3-ил карбонохлоридат

[001489] Раствор трифосгена (111 мг, 0,375 ммоль) в ДХМ (284 мкл) перемешивали при 0 °C, одновременно добавляя по каплям(S)-тетрагидрофуран-3-ол (100 мг, 1,13 ммоль) и раствор пиридина (91,8 мкл, 1,13 ммоль) в ДХМ (0,15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0 °C, затем в течение дополнительных 0,5 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь фильтровали для удаления твердых пиридиниевых солей. Фильтрат, содержащий указанное в заголовке соединение в ДХМ, собирали и использовали без дополнительной очистки на последующих стадиях, предполагая количественный выход.

[001490] Интермедиат R55

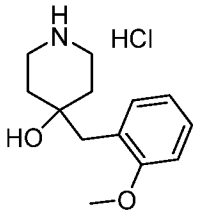


[001491] гидрохлорид 4-(2-фторбензил)пиперидин-4-ола

[001492] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(2-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. В раствор (2-фторбензил)магний хлорида (0,5 М в Et_2O, 2,4 мл, 1,227 ммоль), охлажденному до -78 °С, добавляли трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (203,7 мг, 1,022 ммоль) по порциям. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток растворяли в ДХМ и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой упаривали и неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (143,9 мг, 45,5%). МС (apci) m/z = 210,2 (M+H-Boc).

[001493] Стадия 2: Получение гидрохлорида 4-(2-фторбензил)пиперидин-4-ола. В раствор трет-бутил-4-(2-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (143,9 мг, 0,4651 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) добавляли конц. HCl (0,038 мл, 0,46 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаление растворителя при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке продукте в виде бесцветного масла (114 мг, выход 99%). МС (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[001494] Интермедиат R56



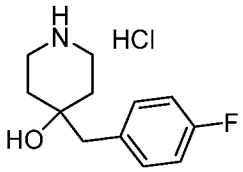
[001495] гидрохлорид 4-(2-метоксибензил)пиперидин-4-ола

[001496] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-гидрокси-4-(2-метоксибензил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор (2-метоксибензил)магния хлорида (0,25 М в 2-метилтетрагидрофуране, 4,8 мл, 1,2 ммоль), охлажденному до -78 °С, добавляли трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (207,0 мг, 1,04 ммоль) по порциям. Реакционную

смесь перемешивали при -78 °C в течение 2 ч, и добавляли насыщ. NH_4Cl(водн.). После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc (3x). Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (64,1 мг, 19%). МС (apci) m/z = 222,2 (M+H-Boc).

[001497] Стадия 2: Получение гидрохлорида 4-(2-метоксибензил)пиперидин-4-ола. Указанный в заголовке продукт (51 мг, 99%) получали в соответствии с методикой, описанной для получения **интермедиата R55**, Стадия 2: МС (apci) m/z = 222,2 (M+H).

[001498] **Интермедиат R57**

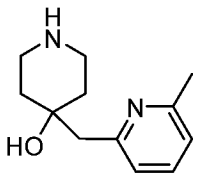


[001499] гидрохлорид 4-(4-фторбензил)пиперидин-4-ол

[001500] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. В раствор (4-фторбензил)магний хлорида (0,5 М в 2-метилтетрагидрофуране, 7,5 мл, 3,75 ммоль), охлажденному до 0 °C, добавляли трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (496,4 мг, 2,49 ммоль) по порциям. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, и затем добавляли насыщ. NH_4Cl(водн.). После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc (3x). Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (950,5 мг, 73%). МС (apci) m/z = 210,2 (M+H-Boc).

[001501] Стадия 2: Получение гидрохлорида 4-(2-метоксибензил)пиперидин-4-ола. Указанный в заголовке продукт (51 мг, 99%) получали в соответствии с методикой, описанной для получения **интермедиата R55**, Стадия 2: МС (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[001502] **Интермедиат R58**

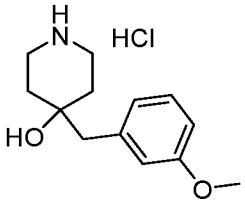


[001503] 4 -((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол

[001504] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-гидрокси-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата. В колбу, которую сушили при пониженном давлении при нагревании, добавляли 2,6-диметилпиридин (0,06 мл, 0,5 ммоль) и сухой ТГФ (1,1 мл) в атмосфере аргона. После охлаждения до -78°C добавляли н-BuLi (2,5 М в ТГФ, 0,17 мл, 0,43 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до 0 °C, затем снова охлаждают до -78 °C и добавляют 1-бензилпиперидин-4-он (66 мг, 0,33 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов, затем ее распределяли между ДХМ и водой. После разделения фаз и экстракции водной фазы ДХМ (2x), органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ), с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, 71% выход). МС (apci) m/z = 307,2 (M+H).

[001505] Стадия 2: Получение 4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ола. Смесь трет-бутил-4-гидрокси-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (73 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТФК (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, прежде чем он был сконцентрирован. Остаток растворяли в минимальном количестве MeOH и пропускали через слой смолы P1-HCO_3. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта с количественным выходом. МС (apci) m/z = 207,1 (M+H).

[001506] **Интермедиат R59**



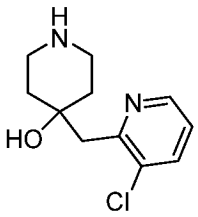
[001507] гидрохлорид 4-(3-метоксибензил)пиперидин-4-ола

[001508] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-гидрокси-4-(3-метоксибензил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор (3-метоксибензил)магний хлорида (0,25 М в 2-метилтетрагидрофуране, 15 мл, 3,75 ммоль), охлажденному до 0 °C, порциями добавляли трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (678 мг, 3,40 ммоль), Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, и затем добавляли насыщ. NH_4Cl(водн.). После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc (3x). Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,09 г). МС (apci) m/z = 222,2 (M+H-Boc).

[001509] Стадия 2: Получение гидрохлорида 4-(3-метоксибензил)пиперидин-4-ола. Указанный в заголовке продукт получали в соответствии с методикой, описанной для получения **интермедиата R55**, Стадия 2: МС (apci) m/z = 222,1 (M+H).

[001510] RE23649-093



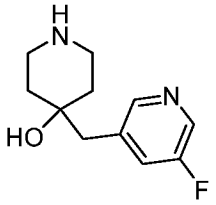
[001511] 4 -((3-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол

[001512] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. Через раствор 3-хлор-2-метилпиридина (64,2 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (1 мл) продували N_2 и охлаждали до -78 °C перед добавлением н-бутиллития (2,5 М ТГФ, 0,16 мл, 0,41 ммоль) по каплям. После перемешивания при -78 °C в течение 45 минут смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов, затем снова охлаждали до -78 °C. Раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (74,2 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли по каплям. После перемешивания в течение 2 часов при -78 °C смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщ. NH_4Cl(водн.). После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc (3x). Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-90% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (103,5 мг, 85%). МС (apci) m/z = 227,1 (M+H-Boc).

[001513] Стадия 2: Получение 4 -((3-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ола. В раствор трет-бутил 4 -((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (103,5 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФК (1,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя при пониженном давлении к остатку добавляли $NaHCO_3$(насыщ.) и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1 (4x). Объединенные органические экстракты пропускают через фильтр с разделителем фаз

и концентрировали, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла (71,1 мг, 99%). МС (apci) m/z = 227,1 (M+H).

[001514] Интермедиат R61



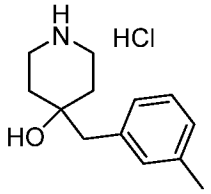
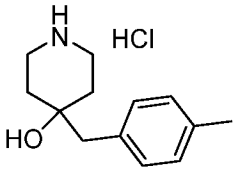
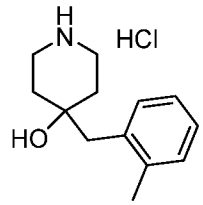
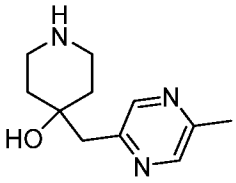
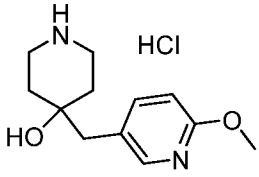
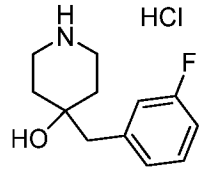
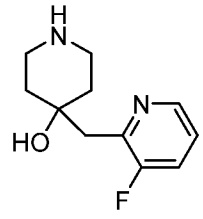
[001515] 4 -((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ол

[001516] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-фторпиридин-3-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. Через раствор 3-фтор-5-метилпиридина (279 мг, 2,51 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) продували N_2 и охлаждали до -78 °C перед добавлением бутиллития (2,5 М ТГФ, 0,79 мл, 1,99 ммоль) по каплям. После 5-минутного перемешивания по каплям добавляли раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (359,7 мг, 1,805 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) и перемешивание продолжали еще 5 минут. Затем добавляли насыщ. NH_4Cl(водн.) и фильтровали. После разделения фаз органический слой промывали водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-90% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (104,9 мг, 18,7%). МС (apci) m/z = 211,1 (M+H-Boc).

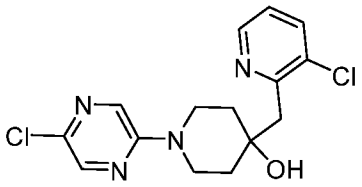
[001517] Стадия 2: Получение 4-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ола. Указанный в заголовке продукт получали в соответствии с методикой, описанной для получения **интермедиата R60**, Стадия 2: МС (apci) m/z = 211,2 (M+H).

[001518] Соединения **таблицы R1** были получены с использованием способов, аналогичных описанным для получения **интермедиата R56** (способ A), **интермедиата R57** (способ B), **интермедиата R60** (способ C), **интермедиата R55** (способ D) или **интермедиата R58** (способ E), используя соответствующий реагент и условия хроматографии для этапа 1.

Таблица R1

Интермедиат	Способ	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
R62	A		гидрохлорид 4-(3-метилбензил)пиперидин-4-ола	206,2 (M+H)
R63	A		гидрохлорид 4-(4-метилбензил)пиперидин-4-ола	206,3 (M+H)
R64	B		гидрохлорид 4-(2-метилбензил)пиперидин-4-ола	206,2 (M+H)
R65	C		4 -((5-метилпиразин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол	208,2 (M+H)
R66	C		гидрохлорид 4 -((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ола	223,1 (M+H)
R67	D		гидрохлорид 4-(3-фторбензил)пиперидин-4-ола	210,2 (M+H)
R68	E		4 -((3-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол	211,2 (M+H)

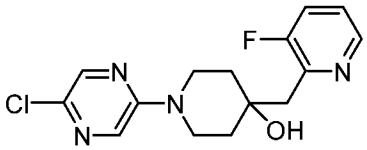
[001519] Интермедиат R69



[001520] 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол

[001521] В раствор 4 -((3-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ола (**R60**, 222,0 мг, 0,98 ммоль) и 2,5-дихлорпиразина (145,9 мг, 0,98 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли DIEA (0,86 мл, 4,90 ммоль) и перемешивали при 100 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1 (3x). Органические экстракты объединяли и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-80% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (206,7 мг, 62%). МС (apci) m/z = 339,1 (M+H).

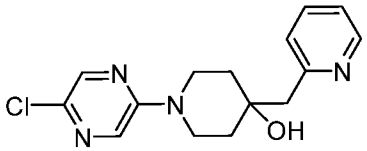
[001522] **Интермедиат R70**



[001523] 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол

[001524] Указанный в заголовке продукт (460 мг, 59%) получали в соответствии с методикой, описанной для получения **интермедиата R69**, заменяя 4 -((3-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол на 4 -((3 -фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол (**интермедиат R68**). МС (apci) m/z = 323,1 (M+H).

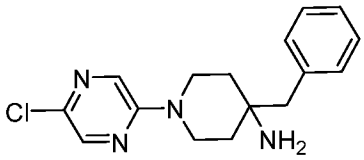
[001525] **Интермедиат R71**



[001526] 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ол

[001527] Указанный в заголовке продукт (550 мг, 96%) получали в соответствии с методикой, описанной для получения **интермедиата R69**, заменяя 4 -((3-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол на дигидрохлорид 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ола. МС (apci) m/z = 305,1 (M+H).

[001528] **Интермедиат R72**



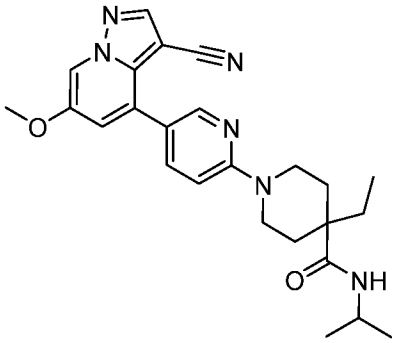
[001529] 4-бензил-1-(5-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-амин

[001530] Стадия 1: Получение бис (2,2,2-трифторацетата) 4-бензилпиперидин-4-амина Смесь трет-бутил-4-амино-4-бензилпиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,723 ммоль) в ДХМ (2 мл) и ТФК (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ~ 3 часов, затем упаривали с получением указанного в заголовке соединения, предполагая количественный выход. МС (apci) m/z = 191,2 (M+H).

[001531] Стадия 2: Получение 4-бензил-1-(5-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-амина В раствор 2,5-дихлорпиразина (0,1316 мл, 0,7243 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли K_2CO_3 (300,3 мг, 2,173 ммоль), и затем бис (2,2, 2-трифторацетат) 4-бензилпиперидин-4-амина (303 мг, 0,72 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 75 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (20 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты упаривали и использовали непосредственно на следующем этапе. МС (apci) m/z = 303,1 (M+H).

[001532] Синтетические примеры

[001533] **Пример 1**

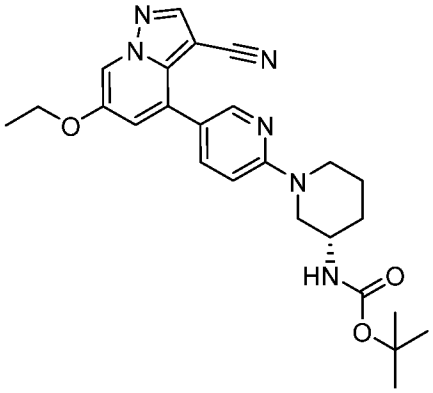


[001534] 1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-изопропилпиперидин-4-карбоксамид

[001535] В перемешиваемый раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P1, стадия** 6, часть B; 20 мг, 0,0793 ммоль) в диоксане (33,7 мл) добавляли (6 -(4-этил-4-(изопропилкарбамоил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (**интермедиат R3;** 38,0 мг, 0,119 ммоль) и 2 M $K_2CO_{3(водн.)}$ (79,3 мкл, 0,159 ммоль)). Смесь продували $N_{2\ (г)}$ в течение 5 минут, затем добавляли X-Phos

(7,56 мг, 0,0159 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (3,63 мг, 0,00397 ммоль) и снова продували $N_{2(г)}$ в течение дополнительных 5 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и двухфазную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ в EtOAc в качестве градиента элюента) давала очищенное указанное в заголовке соединение (29,2 мг, выход 82%). МС (apci) m/z = 447,2 (M+H).

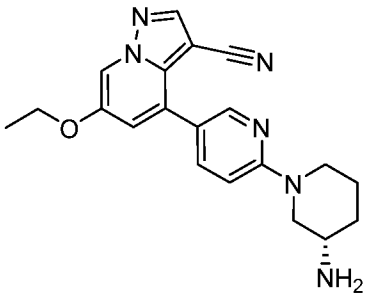
[001536] Пример 2



[001537] трет-бутил (S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамат

[001538] В суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6;** 0,086 г, 0,30 ммоль) в ДМСО (709 мкл) добавляли трет-бутил(S)-пиперидин-3-илкарбамат (180 мг, 0,91 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (170 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 110 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и затем разбавляли ДХМ. pH полученной смеси доводили до pH около 7 добавлением насыщенного $NH_4Cl_{(водн.)}$. Двухфазную смесь экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (94 мг, 67% выход). МС (apci) m/z = 463,3 (M+H).

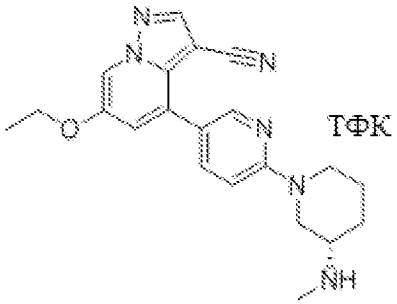
Пример 3



[001539] (S)-4-(6-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001540] В раствор трет-бутил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (**Пример 2;** 10 мг, 0,0216 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФК (49,7 мкл, 0,6486 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой C18 (20-80% ACN/вода с 0,1% муравьиной кислотой в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (5,7 мг, выход 73%). МС (apci) m/z = 363,2 (M+H).

[001541] Пример 4



[001542] (S)-6-этокси-4-(6-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (соль ТФК)

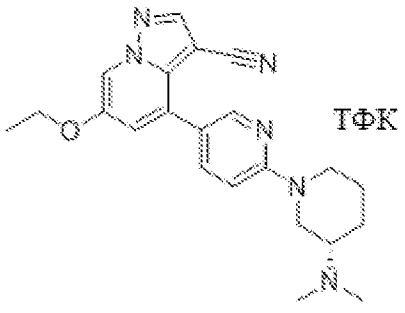
[001543] Стадия 1: Получение 2,2,2-трифторацетат трет-бутил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)(метил)карбамата.

В раствор трет-бутил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (**пример 2;** 0,026 г, 0,0562 ммоль) в DMA (250 мкл) добавляли ТЭА (94 мкл, 0,675 ммоль) и раствор йодметана (1 капля, приблизительно 3,5 мкл, 0562 ммоль) в DMA (250 мкл). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при температуре окружающей среды перед добавлением

дополнительного количества йодметана (2 капли, приблизительно 7 мкл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при 0 °C. Из-за недостаточной скорости реакции в реакционную смесь добавляли NaH (60% в минеральном масле; 3 мг, 0,125 ммоль). Полученную смесь перемешивали 6 ч при температуре окружающей среды, и затем добавляли дополнительное количество йодметана (4 капли, приблизительно 14 мкл, 2,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем выливали в воду в ДХМ. Полученную двухфазную смесь экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,01% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК (13,7 мг, выход 51%). МС (apci) m/z = 477,3 (M+H).

[001544] Стадия 2: Получение (S)-6-этокси-4-(6-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 2,2,2-трифторацетата трет-бутил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил) (метил)карбамата (стадия 1, 13,7 мг, 0,0288 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФК (22,0 мкл, 0,288 ммоль) и перемешивали в течение 5 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли MeOH (1 мл) и очищали непоредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,01% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (9,7 мг, выход 90%). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

[001545] Пример 5

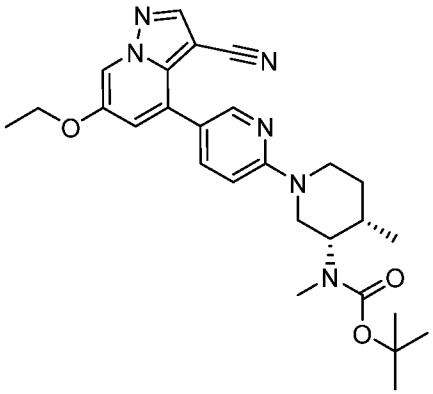


[001546] (S)-4-(6-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (Соль ТФК)

[001547] Раствор трет-бутил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-

ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (**Пример 2;** 20 мг, 0,0432 ммоль) и формальдегида (130 мкл, 0,140 ммоль) в муравьиной кислоте (326 мкл) перемешивали 4 часа при температуре окружающей среды, и затем еще 2 часа при 90 °C. Из-за недостаточной скорости реакции в реакционную смесь добавляли NaH (60% в минеральном масле; 3 мг, 0,125 ммоль). В полученную смесь добавляли насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$. Полученную двухфазную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,01% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,5 мг, выход 33%). МС (apci) m/z = 391,2 (M+H).

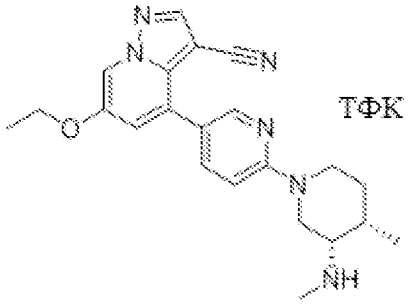
[001548] Пример 6



[001549] трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-3-ил)(метил)карбамат

[001550] В суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6;** 0,060 г, 0,21 ммоль) в ДМСО (1,0 мл) добавляли трет-бутилметил ((3S, 4S)-4-метилпиперидин-3-ил)карбамат (97 мг, 0,43 ммоль) и K_2CO_3(120 мг, 0,85 ммоль) и перемешивали в течение 10 часов при 90 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и затем добавляли смесь воды и насыщенного раствора $NH_4Cl_{(водн.)}$ в соотношении 1: 1 Полученную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (20-90% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, выход 60%). МС (apci) m/z = 491,3 (M+H).

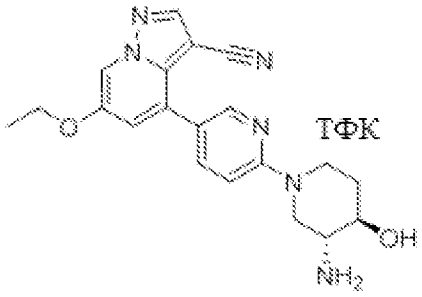
[001551] Пример 7



[001552] 6-Этокси-4-(6 -((3S,4S)-4-метил-3-(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (соль ТФК)

[001553] В суспензию трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-3-ил) (метил)карбамата (**пример 6**; 63 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (98,3 мкл, 1,284 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,01% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК (41,1 мг, выход 82%). МС (apci) m/z = 391,2 (M+H).

[001554] Пример 8

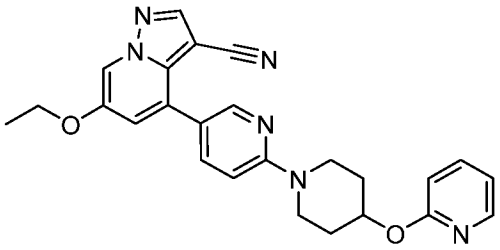


[001555] 2,2, 2-трифторацетат 4-(6 -((3R, 4R)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

[001556] В суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**; 87 мг, 0,31 ммоль) в ДМСО (3,0 мл) добавляли трет-бутил ((3R, 4R)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат (200 мг, 0,92 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (170 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 110 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ, и pH смеси доводили до примерно 7 с помощью добавления насыщенного $NH_4Cl_{(водн.)}$. Полученную двухфазную

смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (10-85% ACN в воде с 0,01% ТФК в качестве градиента элюента) с получением смеси 2: 1 указанного в заголовке соединения с Boc защищенным указанным в заголовке соединением. Затем смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18. (5-95% ACN в воде с 0,1 масс./масс. ТФК) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК (15 мг, 13% выход). МС (apci) m/z = 379,1 (M+H).

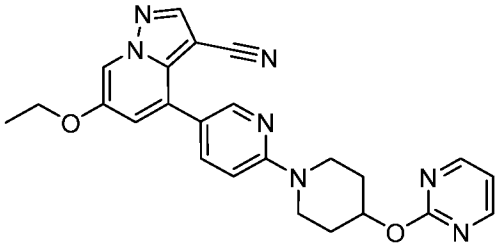
[001557] Пример 9



[001558] 6-этокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001559] Суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6;** 30 мг, 0,11 ммоль), 2-(пиперидин-4-илокси))пиридина (28,4 мг, 0,159 ммоль) и ТЭА (44 мкл, 0,319 ммоль) в DMA (500 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и выливали в воду. Полученную двухфазную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (40-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (23,6 мг, 50% выход). МС (apci) m/z = 441,2 (M+H).

[001560] Пример 10

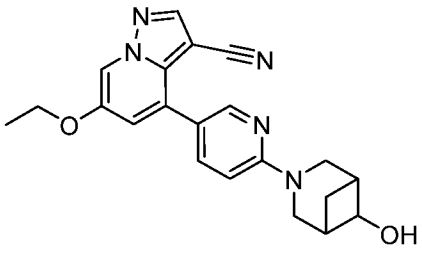


[001561] 6-этокси-4-(6-(4-(пиримидин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-

ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001562] Указанное в заголовке соединение (18,6 мг, выход 40%) получали и очищали, используя методику, аналогичную методике, описанной в **примере 9**, заменяя 2-(пиперидин-4-илокси)пиридин на 2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин. МС (apci) m/z = 442,3 (M+H).

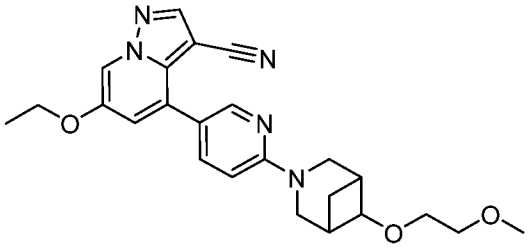
[001563] **Пример 11**



[001564] 6-этокси-4-(6-(6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001565] Указанное в заголовке соединение получали, выделяли и обрабатывали, используя методики, аналогичные описанным в **примере 6**, заменяя трет-бутил ((3R, 4R)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат на 3-азабицикло[3.1.1]гептан -6-ол. Сырой остаток суспендировали в 19: 1 Et_2O: MeOH, и полученную суспензию фильтровали, получая очищенное указанное в заголовке соединение (73,2 мг, выход 61%). МС (apci) m/z = 376,2 (M+H).

[001566] **Пример 12**

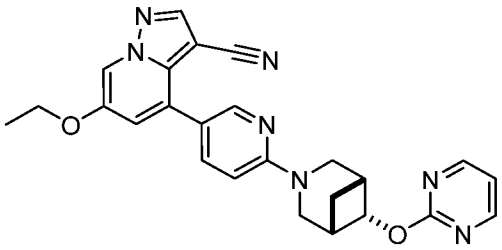


[001567] 6-этокси-4-(6-(6-(2-метоксиэтокси)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрил

[001568] В холодную (0 °C) суспензию 6-этокси-4-(6-(6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**пример 11;** 15 мг, 0,040 ммоль) в DMA (500 мкл) добавляли NaH (3 мг, 0,12 ммоль). Полученной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды перед добавлением 1-бром-2-метоксиэтана (56 мг, 0,40 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при 90 °C реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и

выливали в воду. Полученную смесь разбавляли дополнительным количеством воды и насыщенного водного раствора хлорида натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (7,7 мг, 44% выход). МС (apci) m/z = 434,2 (M+H).

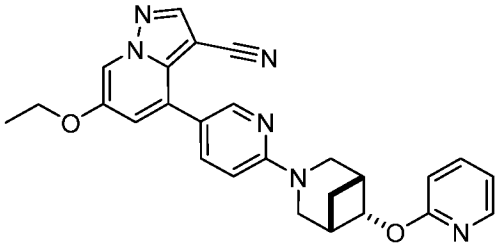
[001569] Пример 13



[001570] 6-этокси-4-(6-((отн-1R,5S,6R)-6-(пиримидин-2-илокси)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразол [1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001571] К холодной (0 °C) суспензии 6-этокси-4-(6-(6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**пример 11;** 20 мг, 0,0533 ммоль) в ДМСО (500 мкл) добавляли NaH (2,6 мг, 0,107 ммоль). Полученной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и добавляли 2-хлорпиримидин (18,3 мг (0,160 ммоль). После перемешивания в течение 0,5 ч при 50 °C реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли в нее по каплям воду. Полученную смесь разбавляли дополнительным количеством воды и насыщенного водного раствора хлорида натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (13,9 мг, 58% выход). МС (apci) m/z = 454,2 (M+H).

[001572] Пример 14

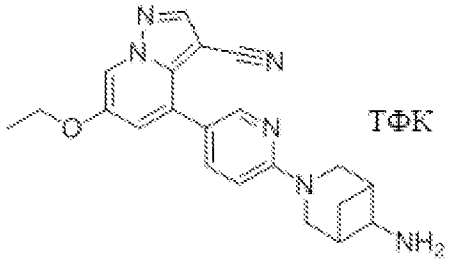


[001573] 6-этокси-4-(6 -((отн- 1R,5S,6R)-6-(пиридин-2-илокси)-3-

азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразол [1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001574] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в **примере 13**, заменяя 2-хлорпиримидин на 2-хлорпиридин. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (40-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) приводила к очищенному указанному в заголовке соединению (11,3 мг, выход 47%). (МС (apci) m/z = 453,2 (M+H).

[001575] Пример 15



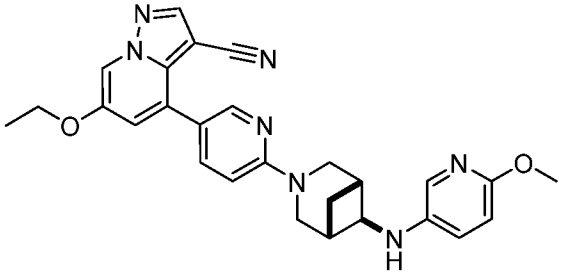
[001576] (4-(6-(6-Амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (соль ТФК))

[001577] Стадия 1: Получение трет-бутил (3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6 ил)карбамата. Суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6;** 0,065 г, 0,23 ммоль), трет-бутил (3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата (98 мг, 0,46 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (130 мг, 0,92 ммоль) в ДМСО (500 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и выливали в воду. Полученную двухфазную смесь разбавляли дополнительным количеством воды и насыщенного водного раствора хлорида натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (40-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (7,3 мг, выход 67%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001578] Стадия 2: Получение 2,2,2-трифторацетата 4-(6-(6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил (3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата (90 мг, 0,1896 ммоль) в ДХМ (1,25 мл) добавляли ТФК (581 мкл, 7,59 ммоль) и перемешивали в течение ночи при

температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,01% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК (8,72 мг). МС (apci) m/z = 375,2 (M+H).

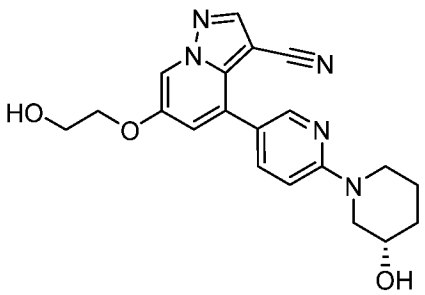
[001579] Пример 16



[001580] 6-этокси-4-(6 -((отн- 1R, 5S, 6S)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001581] В суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6;** 64,4 мг, 0,228 ммоль), 2,2,2-трифторацетата N-(6-метоксипиридин-3)ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-амина (**интермедиат R8;** 25 мг, 0,114 ммоль) в ДМСО (500 мкл) добавляли $K_2CO_{3(тв)}$ (63,0 мг, 0,456 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и выливали в воду. Полученную двухфазную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (40-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (10,2 мг, 19% выход). МС (apci) m/z = 482,3 (M+H).

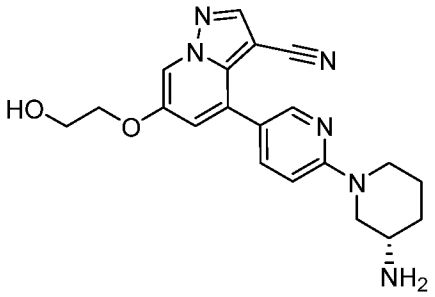
[001582] Пример 17



[001583] (S)-6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001584] В раствор 6-(2 -((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P26;** 30 мг, 0,073 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) добавляли гидрохлорид (S)-3-гидроксипиперидина (0,050 г, 0,36 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (40 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали 2 часа при 110 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду. Полученную суспензию фильтровали и выделенные твердые вещества очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг, выход 27%). МС (apci) m/z = 380,1 (M+H).

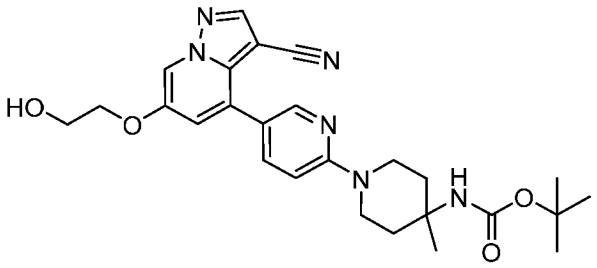
[001585] Пример 18



[001586] (S)-4-(6-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001587] В раствор 6-(2 -((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P26;** 60 мг, 0,15 ммоль) в ДМСО (2,9 мл) добавляли (S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин (0,12 г, 0,58 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (80 мг, 0,58 ммоль) и перемешивали в течение 1 час при 110 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь нейтрализовали добавлением 1 М $HCl_{(водн.)}$. Полученную суспензию экстрагировали ДХМ, и органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением Boc-защищенного указанного в заголовке соединения. Boc-защищенное соединение растворяли в ДХМ (3 мл), затем добавляли 4 N HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% [20% MeOH, 2% NH_4OH, 78% ДХМ] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (20 мг, 35% выход). МС (apci) m/z = 379,2 (M+H).

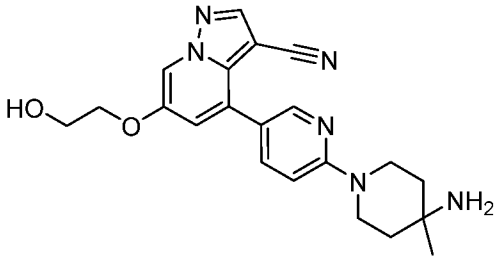
[001588] Пример 19



[001589] трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001590] Раствор 6-(2 -((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P26;** 111 мг, 0,269 ммоль) и трет-бутил N-(4-метил-4-пиперидил)карбамата (173 мг, 0,807 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) перемешивали в течение 1 часа при 110 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества собирали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (65 мг, выход 49%). МС (apci) m/z = 493,2 (M+H).

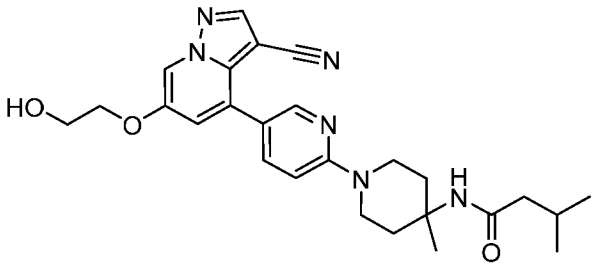
[001591] Пример 20



[001592] 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001593] В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**пример 19;** 45 мг, 0,091 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (3 мл, 12 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде соли HCl. Соль растворяли в MeOH, фильтровали через фильтр Agilent PL-HCO3 MP SPE (для нейтрализации соли HCl) и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 84%). МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

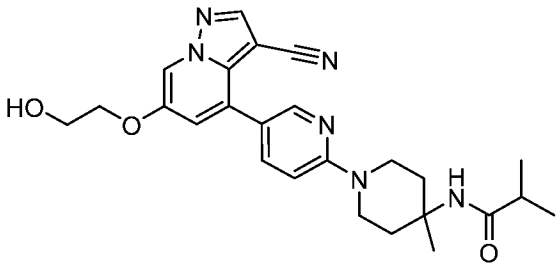
[001594] Пример 21



[001595] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[001596] В раствор 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**пример 20;** 15 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (191 мкл) последовательно добавляли DIEA (20 мкл, 0,11 ммоль) и изовалерилхлорид (5,1 мкл, 0,042 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (4,8 мг, 26% выход). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

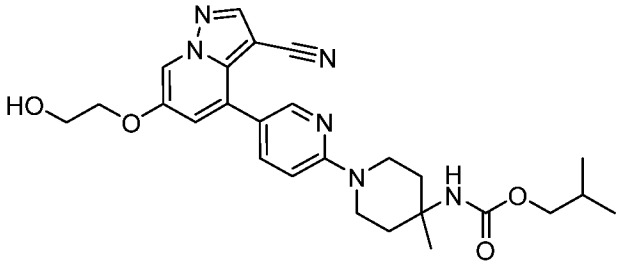
[001597] Пример 22



[001598] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)изобутирамид

[001599] Указанное в заголовке соединение получали, используя методику, аналогичную описанной в **примере 21**, заменяя изовалерилхлорид изобутирилхлоридом и используя 5 эквивалентов DIE. После очистки посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) получали очищенное указанное в заголовке соединение (3,8 мг, 21% выход). МС (apci) m/z=463,2 (M+H).

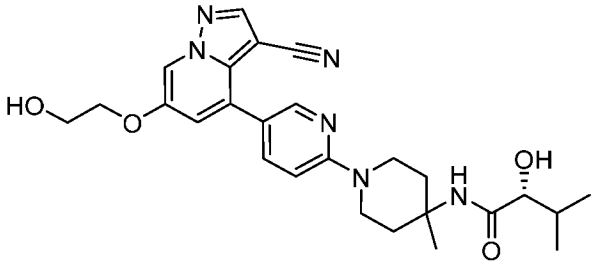
[001600] Пример 23



[001601] Изобутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[001602] Указанное в заголовке соединение получали, используя методику, аналогичную описанной в **примере 21**, заменяя изовалерилхлорид изобутилхлорформиатом (1 эквивалент). После очистки посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) получали очищенное указанное в заголовке соединение (6,6 мг, 35% выход). МС (apci) m/z = 493,2 (M+H).

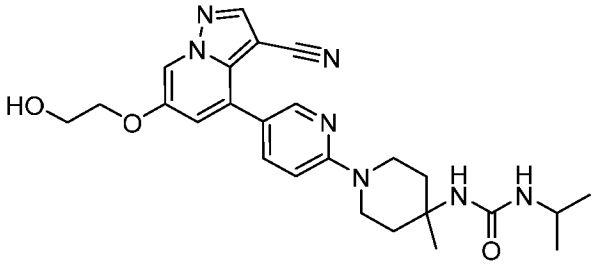
[001603] Пример 24



[001604] (R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-гидрокси-3-метилбутанамид

[001605] В раствор 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**пример 20;** 15 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (764 мкл) добавляли (R)-2-гидрокси-3-метилбутановую кислоту (5,42 мг, 0,0459), HATU (17,4 мг, 0,0459 ммоль) и DIEA (26,6 мкл, 0,153 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении, и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения, загрязненного DIEA. Загрязненный остаток распределяли между MTBE и насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,6 мг, 9% выход). МС (apci) m/z = 493,2 (M+H).

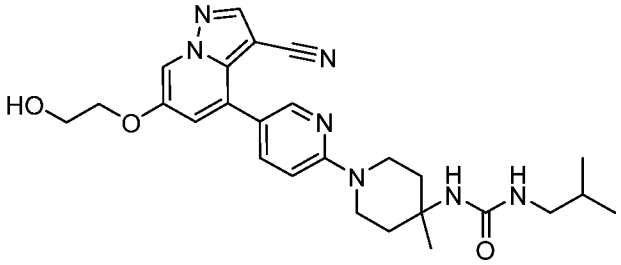
[001606] Пример 25



[001607] 1-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)- 3-изопропилмочевина

[001608] В раствор 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**пример 20;** 15 мг, 0,038 ммоль) в безводном DMA (191 мкл) последовательно добавляли DIEA (20,0 мкл, 0,115 ммоль) и изопропилизоцианат (3,78 мкл, 0,0382 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль растворяли в MeOH, фильтровали через Agilent PL-HCO3 MP SPE для нейтрализации и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (4,15 мг, выход 23%). МС (apci) m/z = 478,2 (M+H).

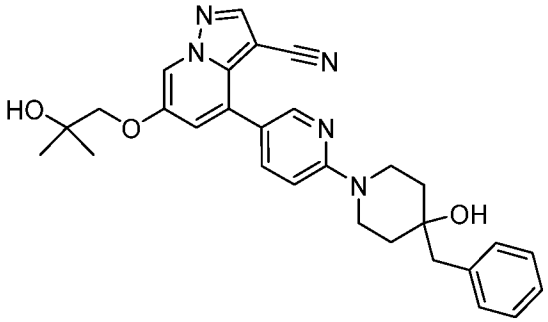
[001609] **Пример 26**



[001610] 1-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)- 3-изобутилмочевина

[001611] Указанное в заголовке соединение (2,0, 11% выход) получали, очищали и нейтрализовали, используя методику, аналогичную описанной в **примере 25**, заменяя изопропилизоцианат 1-изоцианато-2-метилпропаном. МС (apci) m/z = 492,3 (M+H).

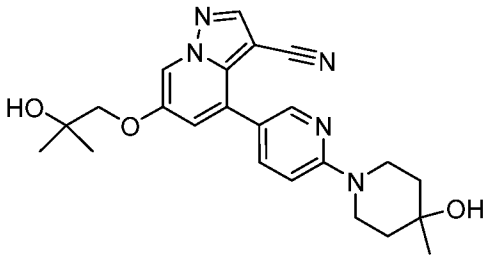
[001612] **Пример 27**



[001613] 4-(6-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001614] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 29,3 мг, 0,0898 ммоль), 4-бензилпиперидин-4-ол (25,8 мг, 0,135 ммоль) и ТЭА (37,5 мкл, 0,269 ммоль) в DMA (599 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и промывали ДХМ. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% воду: ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением очищенного указанного в заголовке соединения (22,4 мг, выход 50%). МС (apci) m/z = 498,2 (M+H).

[001615] Пример 28

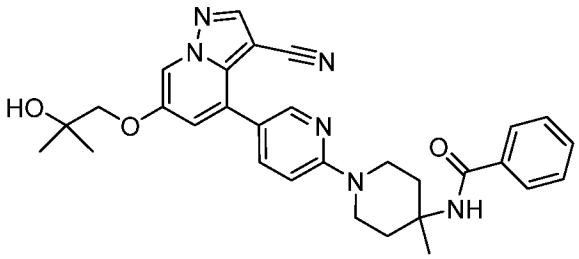


[001616] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001617] Указанное в заголовке соединение (10,8 мг, выход 28%) получали и очищали, используя методику, аналогичную методике, описанной в **примере 27**, заменяя 4-

бензилпиперидин-4-ол на 4-метилпиперидин-4-ол. МС (apci) m/z = 422,1 (M+H).

[001618] Пример 29

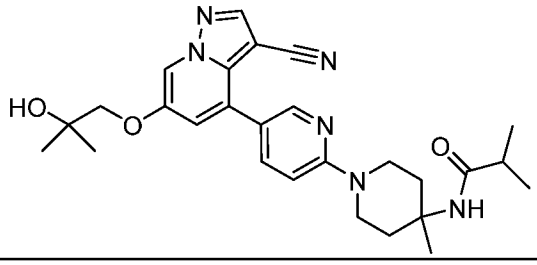
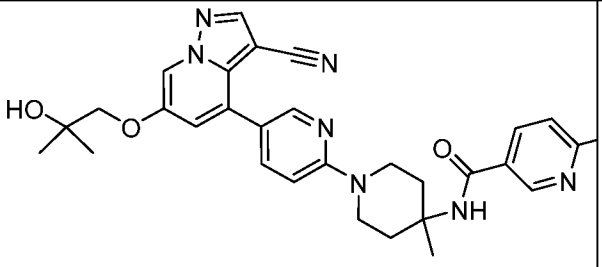


[001619] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид

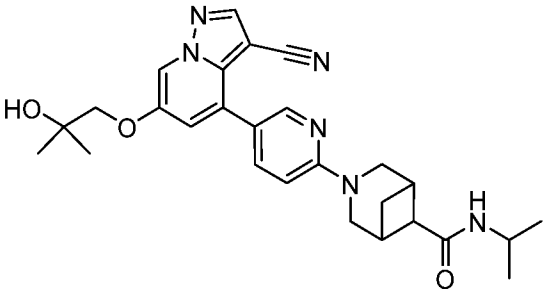
[001620] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46;** 36 мг, 0,0856 ммоль), бензойной кислоты (20,9 мг, 0,171 ммоль) и HATU (35,8 мг, 0,0942 ммоль) в ДХМ (856 мкл) добавляли DIEA (74,8 мкл, 0,428 ммоль), и затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК, затем фильтровали через шприцевой фильтр. Фильтрат очищали напрямую посредством C18-обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (33,2 мг, выход 74%). МС (apci) m/z = 525,25 (M+H).

[001621] Соединения из таблицы **N** были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 29**, заменяя бензойную кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица N

Пример #	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
30		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метилизобутирамид	491,3 (M+H)
31		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метоксиникотинамид	556,3 (M+H) .

[001622] Пример 32

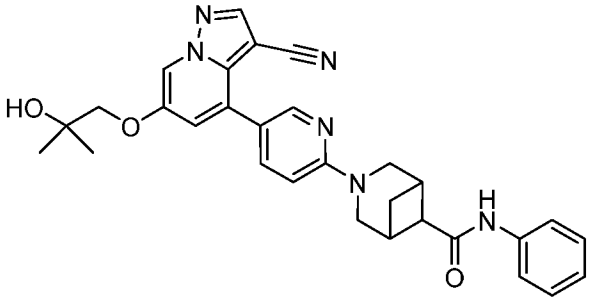
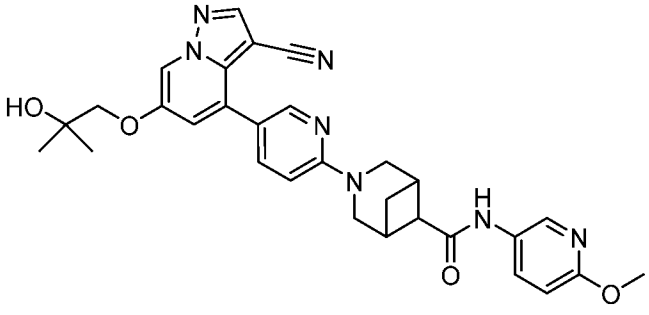


[001623] 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропил-3-азабицикло [3.1.1] гептан-6-карбоксамид

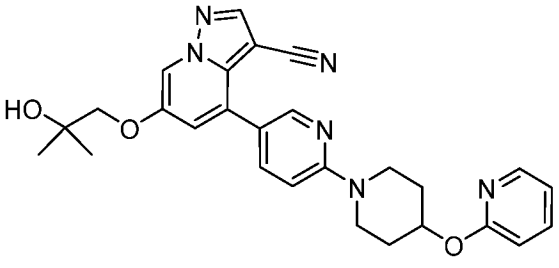
[001624] В смесь 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (**интермедиат P47;** 32 мг, 0,072 ммоль), пропан-2-амина (11,7 мкл, 0,143 ммоль) и HATU (29,9 мг, 0,358 ммоль) в ДХМ (715 мкл) добавляли DIEA (62,4 мкл, 0,358 ммоль), и затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-6% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (8,3 мг, 24% выход). МС (apci) m/z = 489,3 (M+H).

[001625] Соединения из таблицы **O** были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 32**, заменяя пропан-2-амин на соответствующий амин. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения.

Таблица O

Пример #	**Структура**	**Химическое название**	**МС (apci) m/z**
33		3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-фенил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамид	523,2 (M+H)
34		3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамид	554,25 (M+H)

[001626] Пример 35

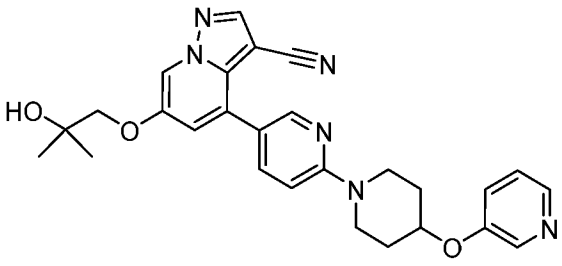
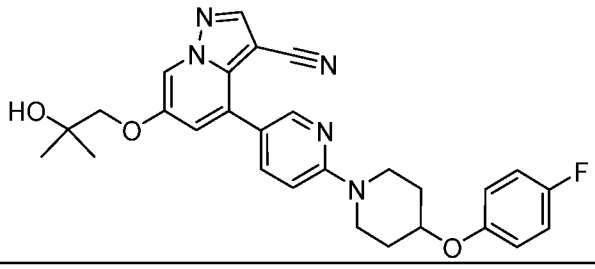
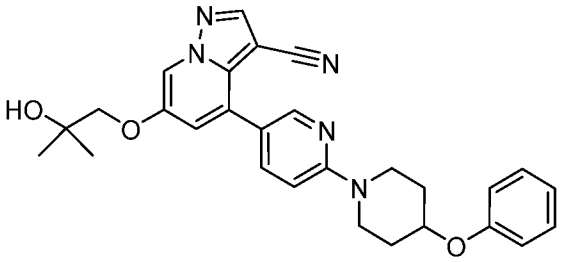
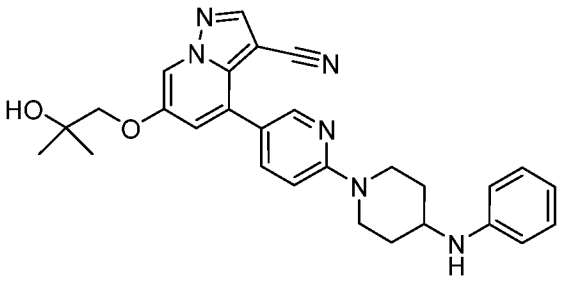
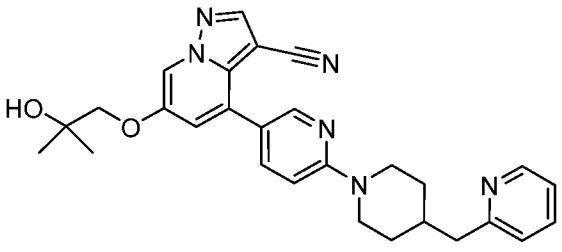


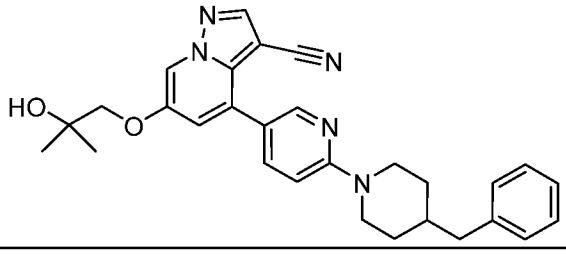
[001627] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[001628] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 29,7 мг, 0,0910 ммоль), 2-(пиперидин-4-илокси)пиридина (24,3 мг, 0,137 ммоль) и ТЭА (38,1 мкл, 0,273 ммоль) в DMA (607 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и промывали ДХМ. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением очищенного указанного в заголовке соединения (12,1 мг, выход 27%). МС (apci) m/z = 485,2 (M+H). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,34 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,71 (дд, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,86 (м, 1H) 6,81 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 5,35 (м, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,55 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,40 (с, 6H).

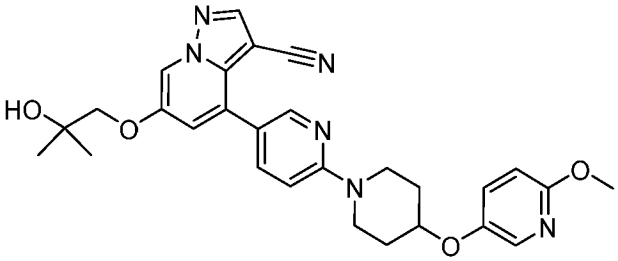
[001629] Соединения из таблицы **P** были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 35**, заменяя 2-(пиперидин-4-илокси)пиридин на соответствующий пиперидин. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно.

Таблица P

Пример #	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
36		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	485,2 (M+H)
37		4-(6-(4-(4-фторфенокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	502,2 (M+H)
38		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-phenoxypiperidin-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	484,2 (M+H)
39		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(фениламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	483,2 (M+H)
40		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил	483,2 (M+H)

Пример #	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
41		4-(6-(4-бензилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	482,2 (M+H)

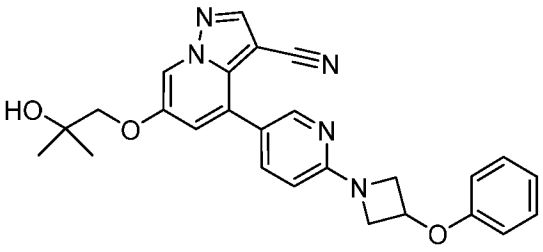
[001630] Пример 42



[001631] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001632] В раствор 2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина (**интермедиат R13;** 66,1 мг, 0,317 ммоль) в DMA (794 мкл) добавляли 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P42;** 51,8 мг, 0,159 ммоль) и ТЭА (43,4 мкл, 0,317 ммоль). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$, затем перемешивали в течение ночи при 110 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_{3(водн.)}$, и насыщнным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_{3(водн.)}$. Водные экстракты повторно экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и затем сушили над безводным $N_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (41 мг, выход 50%). МС (apci) m/z = 515,2 (M+H).

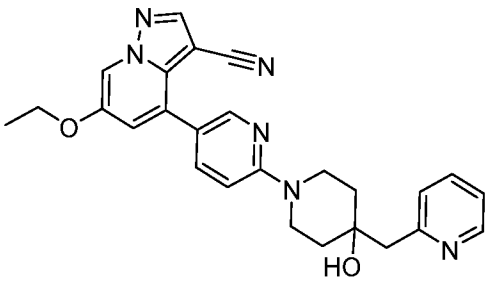
[001633] Пример 43



[001634] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-феноксиазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001635] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 42,7 мг, 0,131 ммоль), 3-феноксиазетидина (23,4 мг, 0,157 ммоль) и ТЭА (54,7 мкл, 0,393 ммоль) в DMA (872 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и промывали ДХМ. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором $Na_2CO_{3(водн.)}$. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением очищенного указанного в заголовке соединения (14,1 мг, выход 24%). МС (apci) m/z = 456,2 (M+H).

[001636] Пример 44

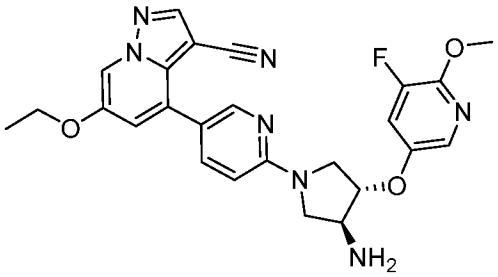


[001637] 6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001638] 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P6,** 0,030 г, 0,11 ммоль), триэтиламин (0,044 мл, 0,32 ммоль) и 4-(пиридин-

2-илметил)пиперидин-4-ол (0,041 г, 0,21 ммоль) растворяли в DMA (0,5 мл) и перемешивали при 90 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5 мл), насыщ. NH_4Cl(водн., 5 мл) и водой (20 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc/гексаны), с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,022 г, выход 46%). ^{1} H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,5 (дк, 1H), 8,3 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,65 (кв, 2H), 7,15 (кв, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,05 (уш. С, 1H), 4,1 (кв, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,9 (с, 2H), 1,6 (м, 4H), 1,5 (т, 3H). ЖХМС (apci) m/z = 455,2 (M+H).

[001639] Пример 45



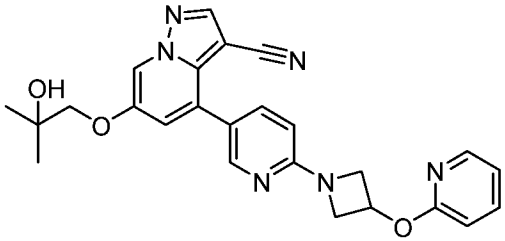
[001640] 4-(6 -((3S, 4S)-3-амино-4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001641] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4- гидроксипирролидин-3-ил)карбамата. 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат Р6,** 0,22 г, 0,76 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,66 мл, 3,81 ммоль) и трет-бутил ((3S, 4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамат (0,23 г, 1,14 ммоль) растворяли в ДМСО (1,5 мл) и перемешивали при 100 °C в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. NH_4Clи экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны), с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,28 г, выход 80%).

[001642] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3S, 4S)-3-амино-4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ила)пиридин-3-ила)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. Смесь трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-

а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамата (0,030 г, 0,07 ммоль), 5-фтор-6-метоксипиридин-3-ола (0,037 г, 0,26 ммоль) и трифенилфосфина (0,068 г, 0,26 ммоль) растворяли в ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл). Реакционный сосуд продували аргоном и добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,035 мл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и H_2O, фильтровали через бумагу для разделения фаз и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/смесь гексанов). Фракции, содержащие Boc-защищенное указанное в заголовке соединение, упаривали и остаток разбавляли 6 мл 1: 1 ДХМ/5N HCl в изопропиловом спирте. Смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа. Объединенные органические экстракты промывали 2 M NaOH и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (0-80% ACN/вода [0,1% муравьиная кислота]), с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, выход 7,0%). ^{1} H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,4 (д, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,3 (дд, 1H), 7,2 (д, 1H), 6,7 (дд, 1H), 4,1 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,9 (м, 2H), 3,7 (дд, 1H), 3,6 (дд, 1H), 3,3 (с, 2H), 1,45 (т, 3H). ЖХМС (apci) m/z = 490,1 (M+H).

[001643] Пример 46

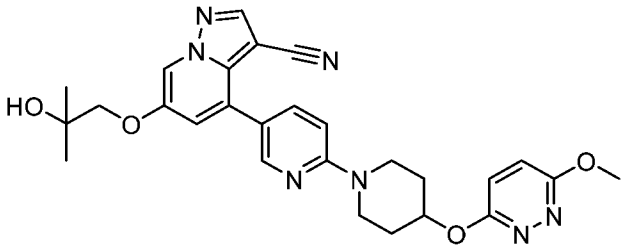


[001644] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3 карбонитрил

[001645] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (0,040 г, 0,12 ммоль) (**интермедиат P42**), дигидрохлорида 2-(азетидин-3-илокси)пиридина (0,055 г, 0,24 ммоль) и триэтиламина (0,10 мл, 0,74 ммоль) в DMA (0,82 мл) нагревали в герметичном сосуде до 90 °C в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой (по 10 мл каждого). После разделения фаз водный слой экстрагировали ДХМ (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный

продукт очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке продукта в виде соли ТФК, которую затем превращали в свободное основание, распределяя в ДХМ и Na_2CO(насыщ. водн.). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке продукта (4,7 г, выход 8,4%). ^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,31 (дд, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,14 (м, 2Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,61 (м, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 6,91 (м, 1Н), 6,80 (м, 1Н), 6,44 (дд, 1Н), 5,57 (м, 1Н), 4,55 (м, 2Н), 4,15 (м, 2Н), 3,86 (с, 2Н), 1,39 (с, 6Н). ЖХМС (apci) m/z = 457,2 (M+H).

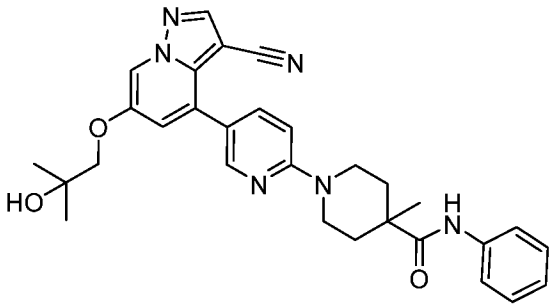
[001646] Пример 47



[001647] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001648] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,031 г, 0,095 ммоль) (**интермедиат Р42**), дигидрохлорида 3-метокси-6-(пиперидин-4-илокси)пиридазина (0,090 г, 0,32 ммоль), триэтиламина (0,10 мл, 0,76 ммоль) в DMA (0,32 мл) нагревали в герметичном сосуде до 95 °С в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и последовательно промывали насыщ. $NaHCO_3$(15 мл), водой (2 × 15 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% ACN в воде с 0,01% ТФК), и объединенные фракции продукта упаривали и превращали в свободное основание посредством насыщ. $NaHCO_3$ (15 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (22,5 мг, выход 46%). ^{1} Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,32 (дд, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 6,92 (м, 2Н), 6,80 (м, 1Н), 5,42 (м, 1Н), 4,10 (м, 2Н), 4,04 (с, 3Н), 3,84 (с, 2Н), 3,46 (м, 2Н), 2,22 (м, 2Н) 1,88 (м, 2Н), 1,39 (с, 6Н). ЖХМС (apci) m/z = 516,2 (M+H).

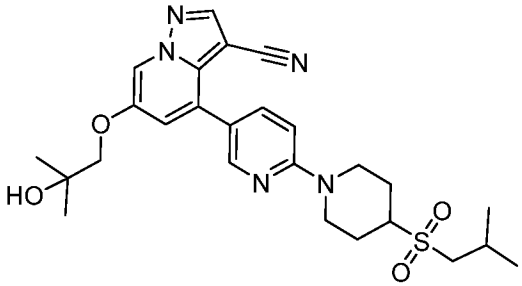
[001649] Пример 48



[001650] 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-фенилпиперидин- 4-карбоксамид.

[001651] Раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (25 мг, 0,077 ммоль) (**интермедиат P42**) 4-метил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамида (66,9 мг, 0,31 ммоль) и триэтиламина (104 мкл, 0,77 ммоль) в DMA (0,4 мл) нагревали в герметичном сосуде при 80 °C в течение 32 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредтвом препаративной ВЭЖХ (от 5 до 95% ACN в воде с 0,1% ТФК),с получением указанного в заголовке продукта в виде соли ТФК, которую затем превращали в свободное основание, распределяя в 20% ИПС ДХМ и $NaHCO_3$ (нас. вод.) После разделения фаз водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (23,7 мг, выход 56%). ЖХМС (apci) m/z = 525,2 (M+H). ^{1} H ЯМР (400 МГц, d_6 - ДМСО) δ 9,38 (с, 1H), 8,66-8,65 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,33-8,32 (д, 1H), 7,77-7,74 (дд, 1H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 3H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,98-6,96 (д, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,95-3,87 (м, 4H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,23-2,19 (м, 2H), 1,58-1,52 (м, 2H), 1,30 (с, 3H), 1,22 (с, 6H).

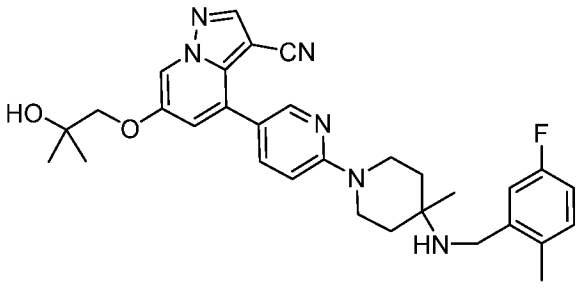
[001652] Пример 49



[001653] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(изобутилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

[001654] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (27,2 мг, 0,083 ммоль) **(интермедиат Р42)** и 4-(изобутилсульфонил)пиперидин (51,3 мг, 0,25 ммоль) растворяли в DMA (0,5 мл, 0,15 М) при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли триэтиламин (56 мкл, 0,42 ммоль), герметизировали и нагревали при 80 °С в течение 36 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредтвом препаративной ВЭЖХ (от 5 до 95% ACN в воде с 0,1% ТФК),с получением продукта в виде соли ТФК, которую затем превращали в свободное основание, распределяя в 20% ИПС ДХМ и $NaHCO_3$ (нас. вод.) После разделения фаз водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 47%). ЖХМС (apci) m/z = 512,2 (М+Н). ^{1} Н-ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,67-8,66 (д, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,35-8,34 (д, 1Н), 7,81-7,78 (дд, 1Н), 7,32 7,31 (д, 1Н), 7,03-7,01 (д, 1Н), 4,70 (с, 1Н), 4,57-4,54 (м, 2Н), 3,87 (с, 2Н), 3,46-3,36 (м, 1Н), 3,01- 2,93 (м, 4Н), 2,29-2,19 (м, 1Н), 2,10-2,06 (м, 2Н), 1,64-1,53 (м, 2Н), 1,22 (с, 6Н), 1,07-1,03 (м, 7Н).

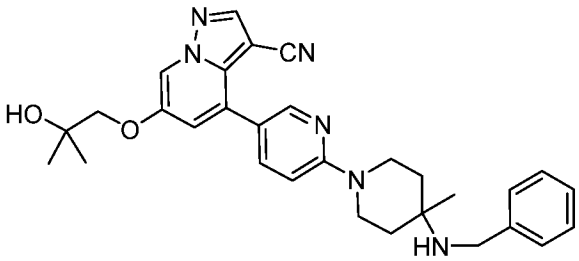
[001655] Пример 50



[001656] 4-(6-(4-((5-фтор-2-метилбензил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001657] В раствор 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин- 3-карбонитрила (интермедиат P46; 50 мг, 0,119 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (73 мкл, 0,416 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Добавляли 5-фтор-2-метилбензальдегид (29 мкл, 0,238 ммоль), а затем $NaBH(AcO)_3$ (76 мг, 0,357 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали 12 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 39%). МС (apci) m/z = 543,3 (M+H)

[001658] **Пример 51**

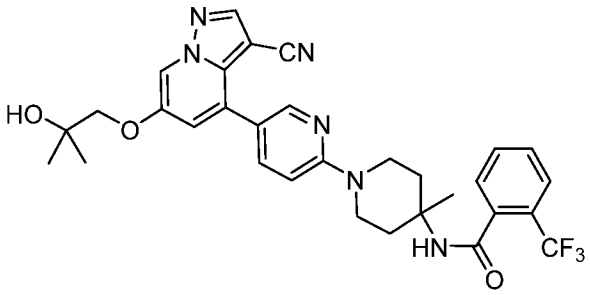


[001659] 4-(6-(4-(бензиламино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрил

[001660] В раствор 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин- 3-карбонитрила (интермедиат P46; 50 мг, 0,119 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (73 мкл, 0,416 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Затем добавляли бензальдегид (25 мг, 0,238 ммоль), и затем $NaBH(AcO)_3$ (76 мг, 0,357 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали 12 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного

указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 45%). МС (apci) m / z = 511,3 (M + H)

[001661] Пример 52

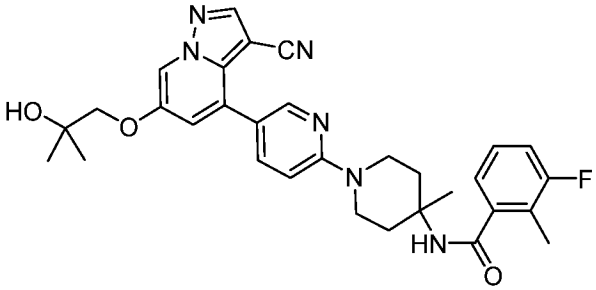
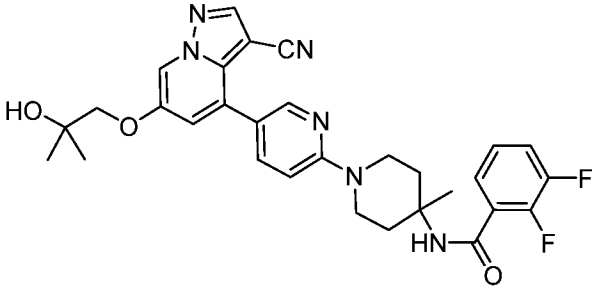
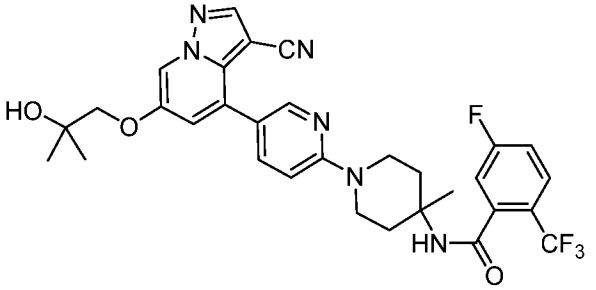


[001662] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензамид

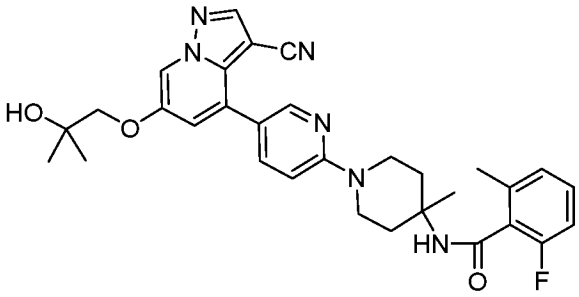
[001663] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46;** 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль) и 2-(трифторметил)бензойной кислоты (25 мг, 0,13 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли DIEA (83 мкл) (0,48 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (37 мг, выход 53%). МС (apci) m / z = 593,3 (M + H).

[001664] Соединения в Таблице Q получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **52** заменяя 2-(трифторметил)бензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Table Q

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
53		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-фтор-2-метилбензамид	557,3 (M+H).
54		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2,3-дифторбензамид	561,3 (M+H).
55		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-(трифторметил)бензамид	611,3 (M+H).

[001665] Пример 56

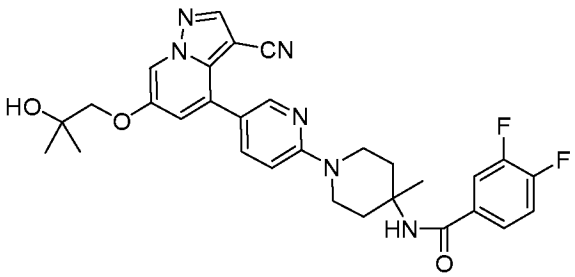
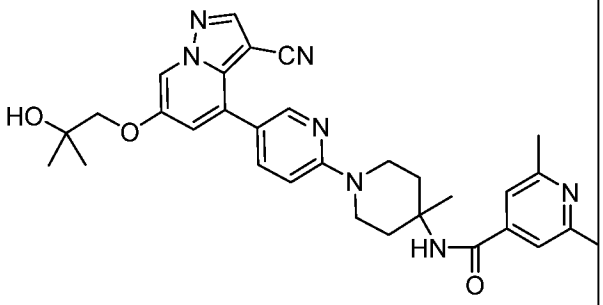


[001666] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-фтор-6-метилбензамид

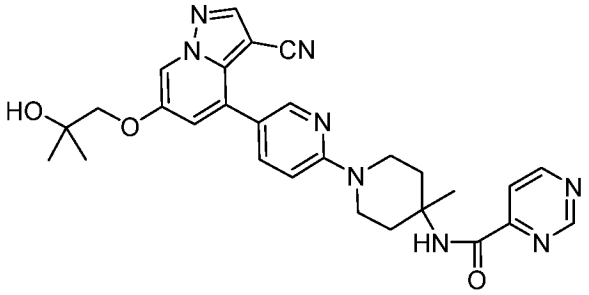
[001667] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46;** 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (90 мг, 0,24 ммоль) и 2-фтор-6-метилбензойной кислоты (37 мг, 0,24 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли DIEA (93 мкл (0,54 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 53%). МС (apci) m/z = 557,3 (M+H).

[001668] Соединения в Таблице R получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **56**, заменяя 2-фтор-6-метилбензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Table R

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
57		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дифторбензамид	561,3 (M+H).
58		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2,6-диметилизоникотинамид	554,3 (M+H).

[001669] Пример 59

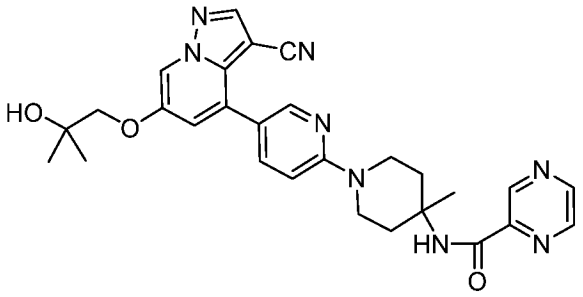


[001670] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-илы)пиримидин-4-карбоксамид

[001671] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46;** 43 мг, 0,10 ммоль), HATU (77,8 мг, 0,21 ммоль) и пиримидин-4-карбоновой кислоты (12,7 мг, 0,10 ммоль) в ДМСО (600 мкл) добавляли DIEA (80 мкл, 0,46 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc

и промывали водой. Органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 53%). МС (apci) m/z = 527,3 (M+H).

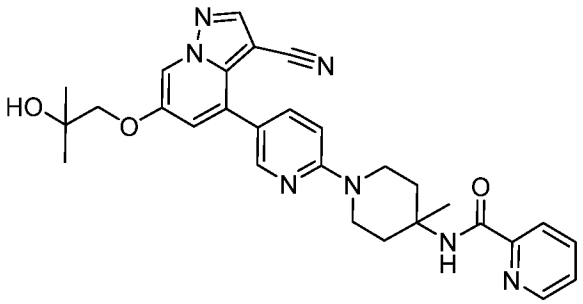
[001672] Пример 60



[001673] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дифторбензамид

[001674] Соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 59** заменяя пиримидин-4-карбоновую кислоту пиразин-2-карбоновой кислотой.МС (apci) m/z = 527,2 (M+H).

[001675] Пример 61

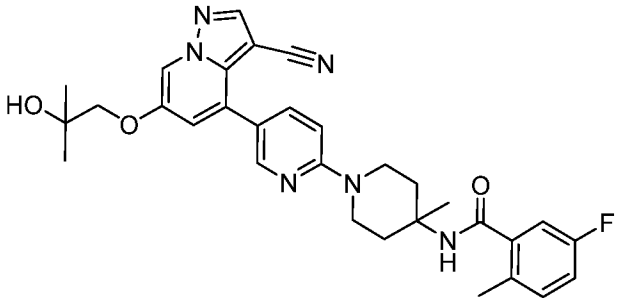


[001676] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[001677] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46**; 35 мг, 0,08 ммоль), HATU (34,8 мг, 0,09 ммоль) и пиколиновой кислоты (22,6 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (832 мкл) добавляли DIEA (47 мкл, 0,35 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95%

ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3\,(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (43,7 мг, выход 49,3%). МС (apci) m/z = 526,20 (M+H). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (м, 1Н), 8,33 (д, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,18 (дт, 1Н), 8,16 (с, уш, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,85 (тд, 1Н). 7,70 (дд, 1Н), 7,43 (м, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 6,80 (д, 1Н), 4,08 (м, 2Н), 3,85 (с, 2Н), 3,37 (м, 2Н), 2,42 (м, 2Н), 1,82 (м, 2Н), 1,59 (с, 3Н), 1,39 (с, 6Н)

[001678] Пример 62



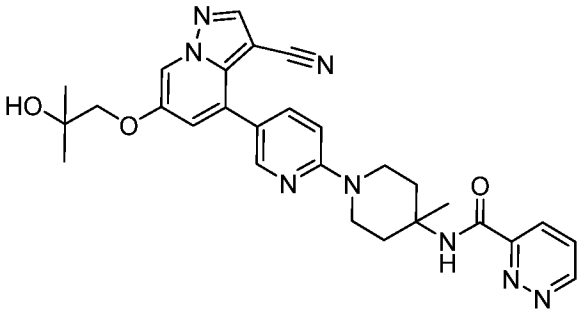
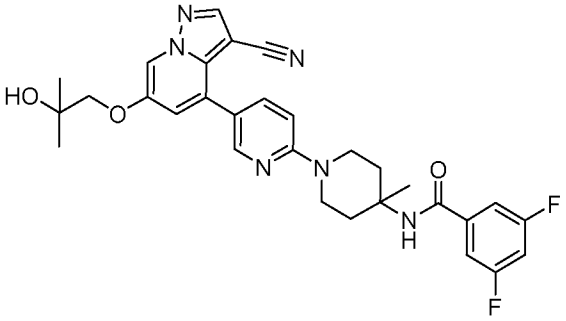
[001679] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

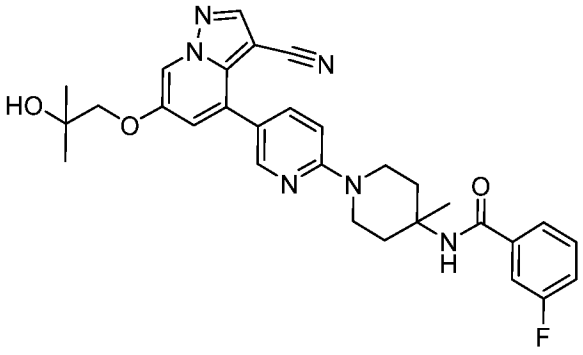
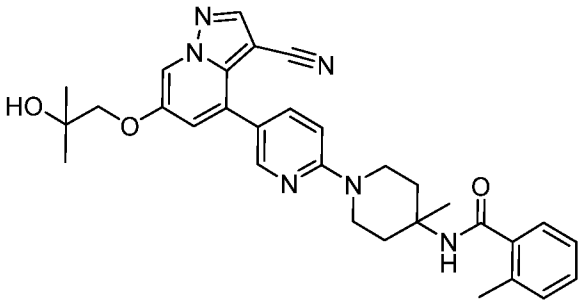
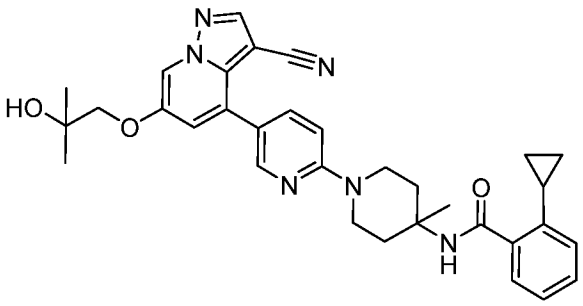
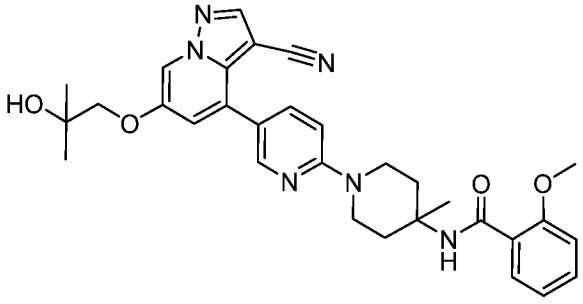
[001680] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р46**; 15,8 мг, 0,038 ммоль), HATU (15,7 мг, 0,041 ммоль) и 5-фтор-2-метилбензойной кислоты (11,6 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (1,07 мл) добавляли DIEA (33 мкл (0,19 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11,2 мг, выход 53,6%). МС (apci) m/z = 557,3 (M+H). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 7,71 (дд, 1Н), 7,17 (дд, 1Н). 7,14 (д, 1Н), 7,06 (дд, 1Н), 7,00 (тд, 1Н), 6,81 (д, 1Н), 5,50 (с, уш, 1Н), 4,01 (м, 2Н), 3,86 (с, 2Н), 3,41 (м, 2Н), 2,41 (с, 3Н),

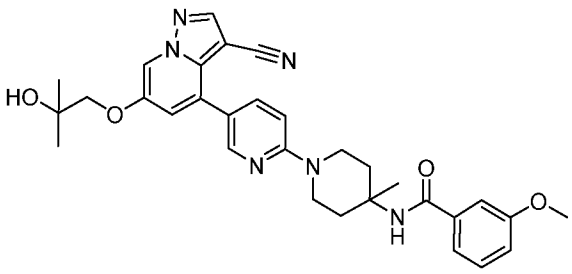
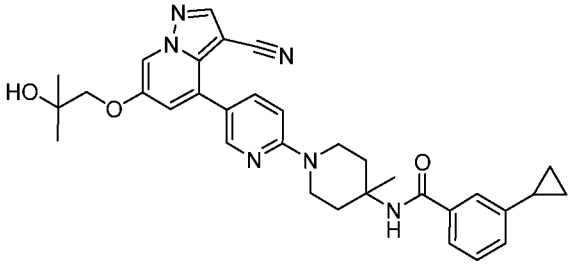
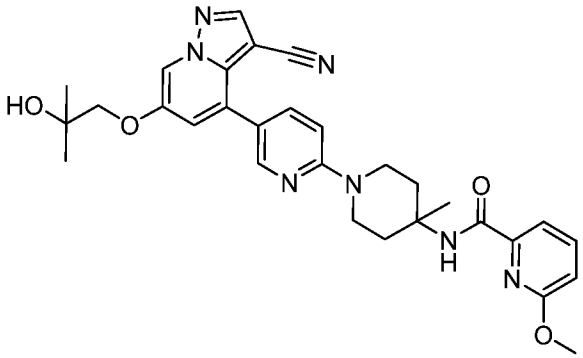
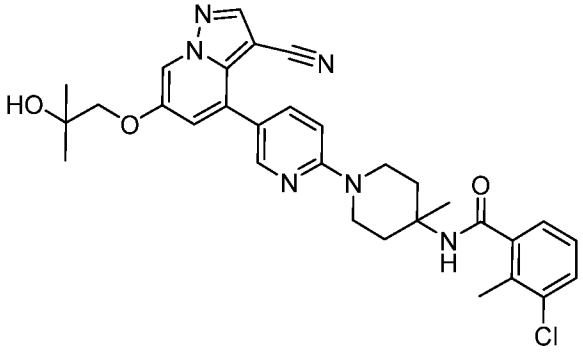
2,30 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,39 (с, 6H)

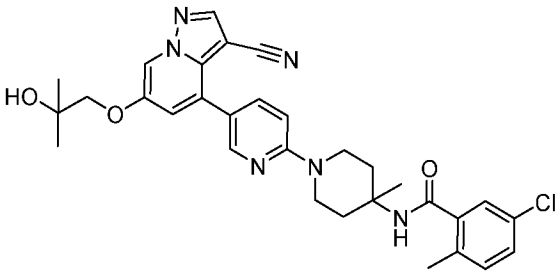
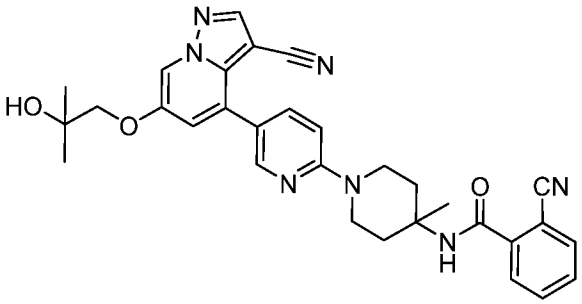
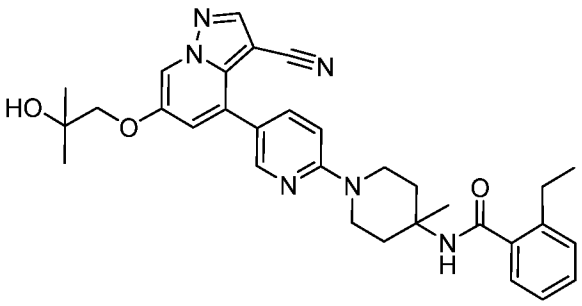
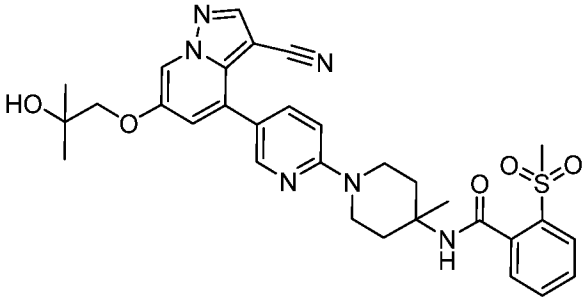
[001681] Соединения в Таблице S получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 62** заменяя 5-фтор-2-метилбензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

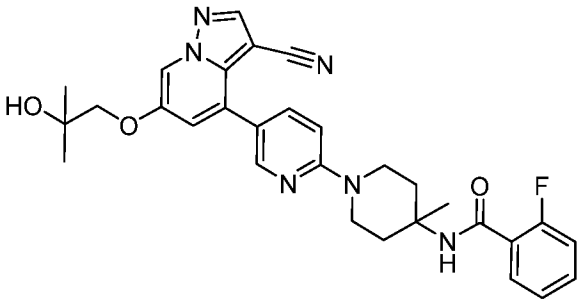
Table S

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**ЖХМС m/z**
63		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-илы)пиридазин-3-карбоксамид	**527,20 (M+H)**
64		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3,5-дифторбензамид	**561,2 (M+H)** .

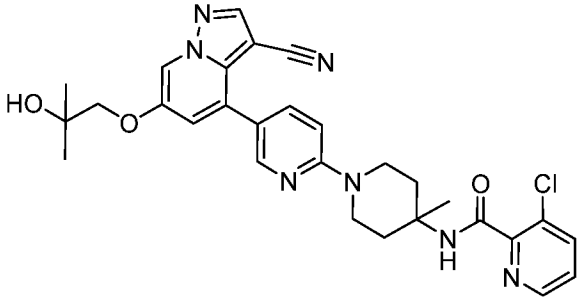
Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**ЖХМС m/z**
65		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-фторбензамид	**543,2 (M+H)**
66		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-метилбензамид	**539,3 (M+H)**
67		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-циклопропилбензамид	**565,3 (M+H)**
68		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-метоксибензамид	**555,3 (M+H)**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
69		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-метоксибензамид	**555,3 (M+H)**
70		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-циклопропилбензамид	**565,3 (M+H)**
71		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метоксипиколинамид	**556,3 (M+H)** .
72		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-2-метилбензамид	**573,3 (M+H)**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
73		5-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-2-метилбензамид	**573,3 (M+H)**
74		2-циано-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)бензамид	**550,3 (M+H)**
75		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-этилбензамид	**553,3 (M+H)**
76		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)бензамид	**603,3 (M+H)**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
77		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-фторбензамид	**543,3 (M+H)**

[001682] Пример 78

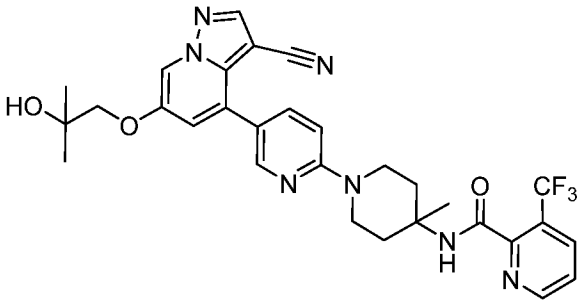


[001683] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[001684] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46**; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль) и 3-хлорпиколиновой кислоты (37 мг, 0,24 ммоль) в ДМСО (1,2 мл, 0,1 М) добавляли DIEA (100 мкл (0,59 ммоль), и затем перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3\ (водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и

упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 68%). МС (apci) m/z = 560,2 (M+H). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (дд, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,88 (с, уш, 1H), 7,81 (дд, 1H). 7,68 (дд, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).

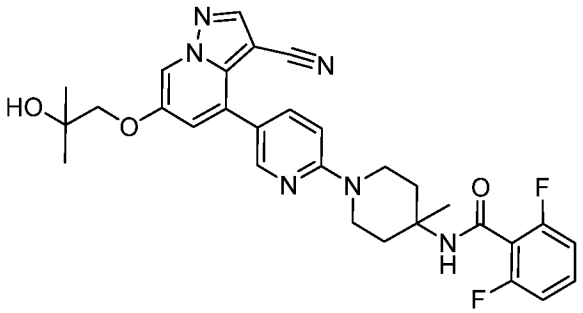
[001685] Пример 79



[001686] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиколинамид

[001687] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46**; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль) и 3-(трифторметил)пиколиновой кислоты (45,4 мг, 0,24 ммоль) в ДМСО (1,19 мл, 0,1 М) добавляли DIEA (104 мкл, 0,60 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (46,5 мг, выход 66%). МС (apci) m/z = 594,3 (M+H). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,8,71 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H). 7,56 (дд, 1H), 7,52 (с, уш, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,36 (м, 2H) 2,40 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).

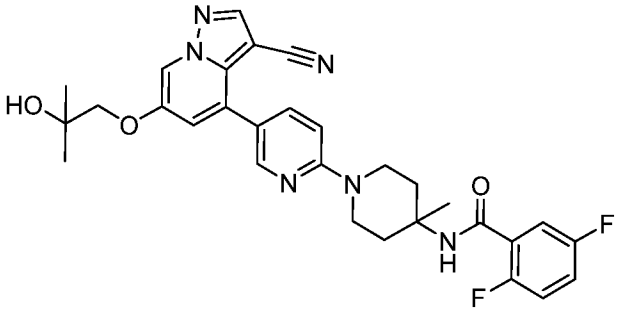
[001688] Пример 80



[001689] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2,6-дифторбензамид

[001690] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P46**; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль) и 2,6-дифторбензойной кислоты (37,6 мг, 0,24 ммоль) в ДМСО (1,19 мл, 0,1 М) добавляли DIEA (104 мкл, 0,60 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (46,5 мг, выход 66%). МС (apci) m/z = 561,2 (M+H).

[001691] Пример 81

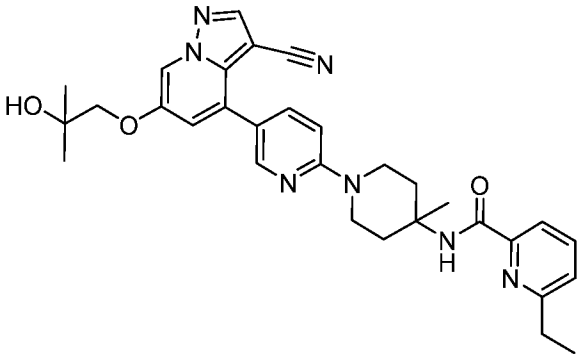
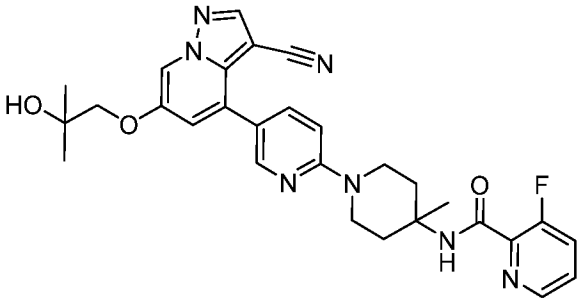
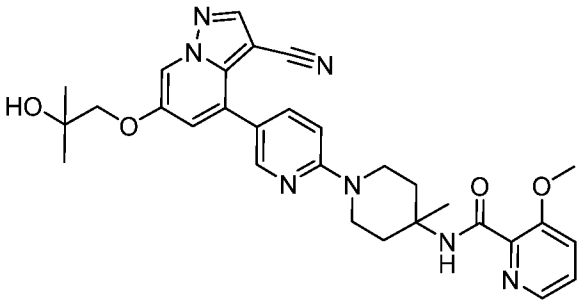
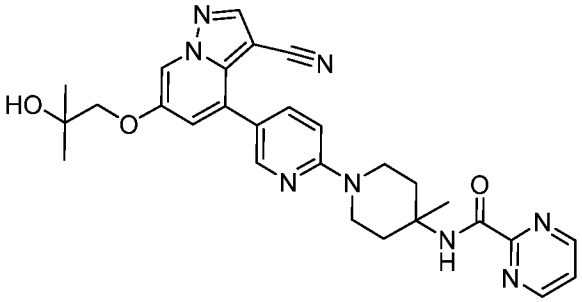


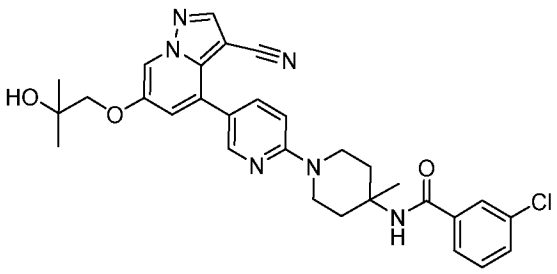
[001692] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2,5-дифторбензамид

[001693] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46**; 67 мг, 0,16 ммоль), HATU (67 мг, 0,18 ммоль) и 2,5-дифторбензойной кислоты (50 мг, 0,32 ммоль) в ДМСО (1,6 мл, 0,1 М) добавляли DIEA (0,14 мл, 0,80 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, выход 64%). МС (apci) m/z = 561,2 (M+H). ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,76 (м, 1H). 7,70 (дд, 1H), 7,14 (м, 3H), 6,80 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 2,31 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).

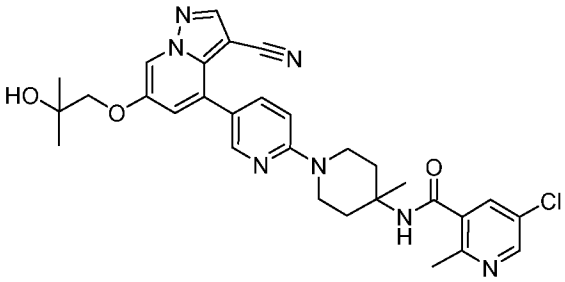
[001694] Соединения в Таблице T получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 81**, заменяя 2,5-дифторбензойную кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица Т

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**ЖХМС m/z**
82		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-этилпиколинамид	554,3 (M+H).
83		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-фторпиколинамид	**544,3 (M+H)**
84		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-метоксипиколинамид	**556,3 (M+H).**
85		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-илы)пиримидин-2-карбоксамид	**527,2 (M+H)**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
86		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)бензамид	**559,2 (M+H)**

[001695] Пример 87

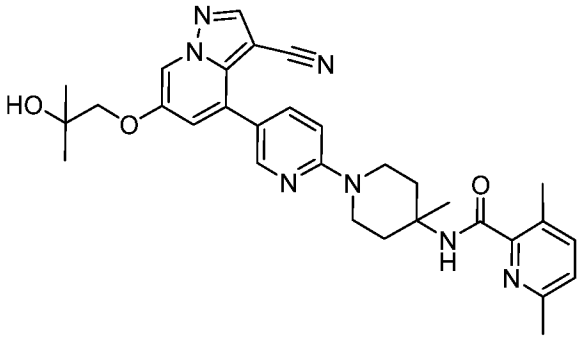


[001696] 5-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-2-метилникотинамид

[001697] В смесь дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P48**; 53 мг, 0,107 ммоль), HATU (44,9 мг, 0,118 ммоль) и 5-хлор-2-метил-3-пиридинкарбоновой кислоты (36,9 мг, 0,107 ммоль) в ДМСО (1,28 мл, 0,1 М) добавляли DIEA (0,09 мл, 0,54 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали

ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (26,1 мг, выход 42%). МС (apci) m/z = 574,2 (M+H).

[001698] Пример 88



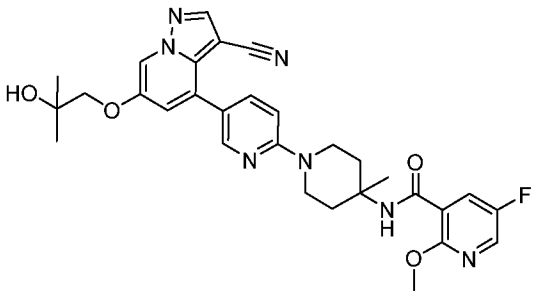
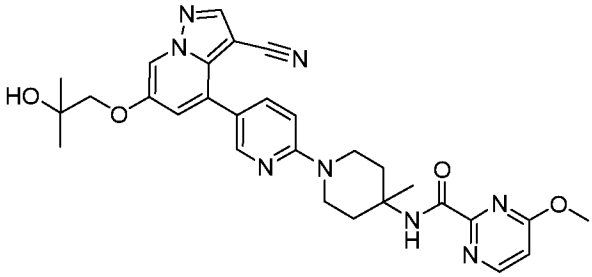
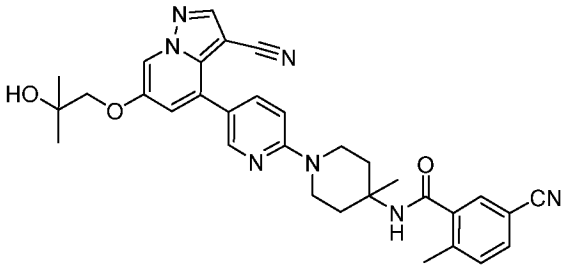
[001699] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3,6-диметилпиколинамид

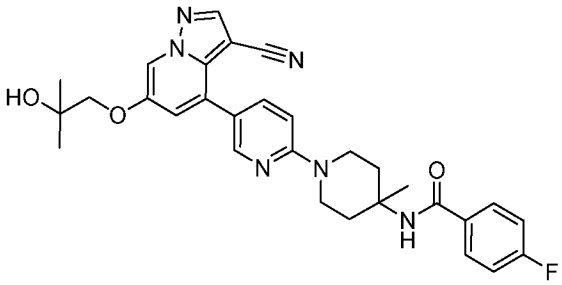
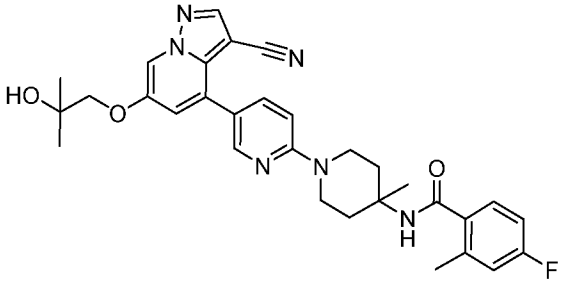
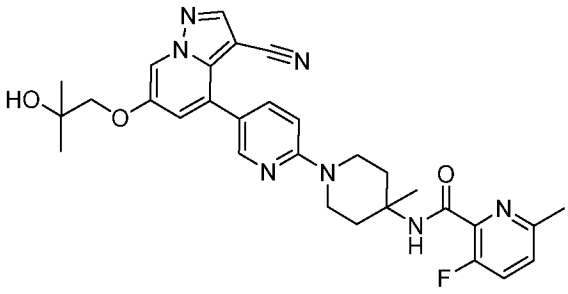
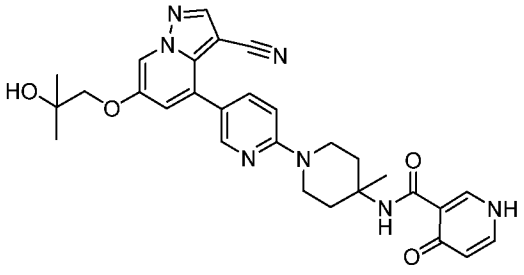
[001700] В смесь дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P48**; 63 мг, 0,128 ммоль), HATU (67 мг, 0,18 ммоль) и 3,6-диметилпиколиновой кислоты (38,6 мг, 0,26 ммоль) в ДМСО (1,28 мл, 0,1 М) добавляли DIEA (0,11 мл, 0,64 ммоль), и затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3\ (водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, выход 64%). МС (apci) m/z = 554,3 (M+H).

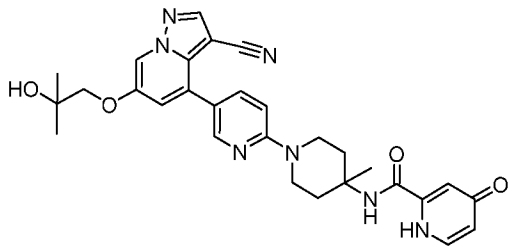
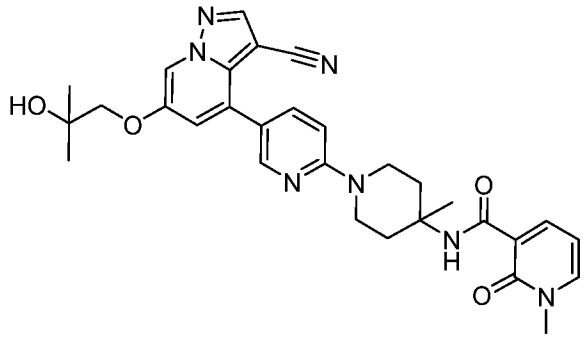
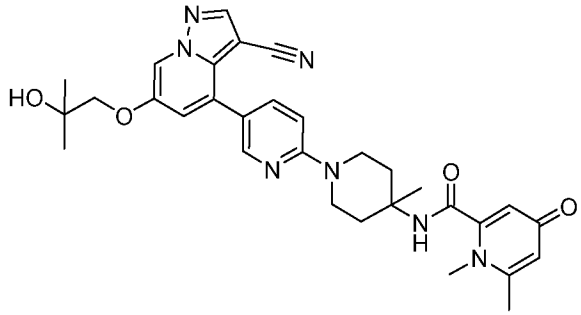
[001701] Соединения в Таблице U получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 88,** заменяя 3,6-диметилпиколиновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью

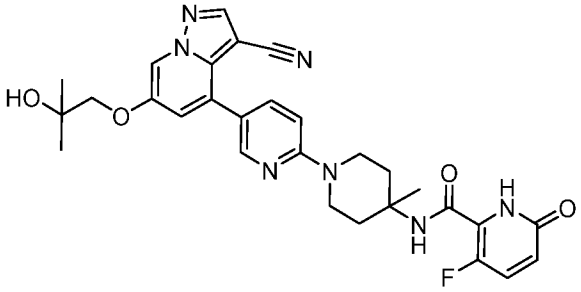
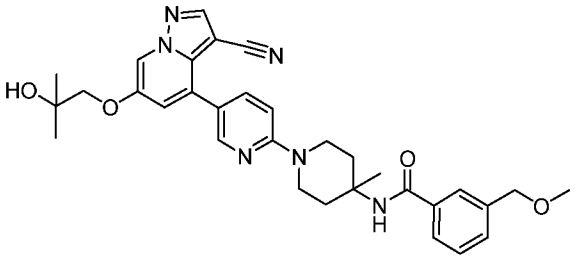
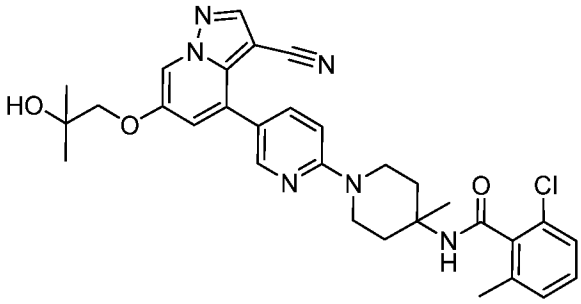
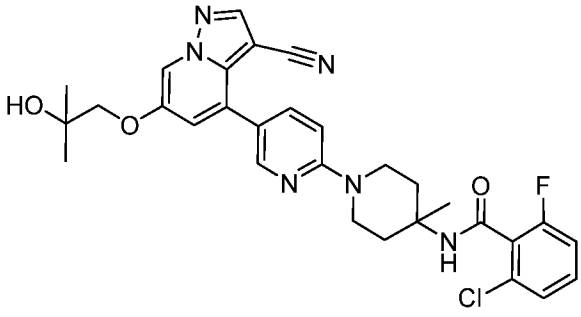
ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

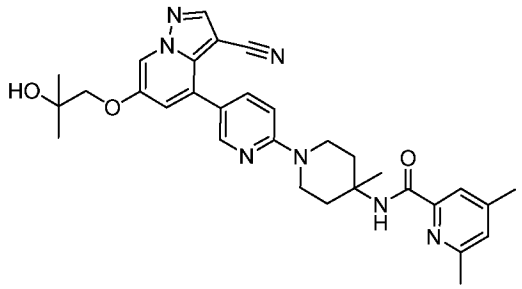
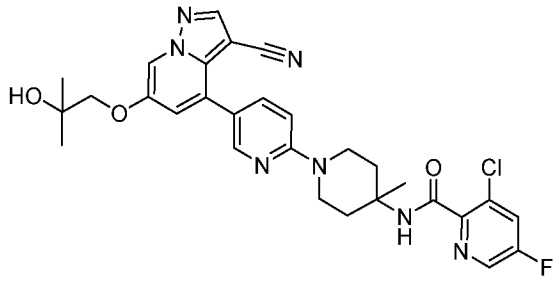
Таблица U

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**ЖХМС m/z**
89		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метоксиникотинамид	**574,3 (M+H)**
90		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-метоксипиримидин-2-карбоксамид	**557,3 (M+H)**
91		5-циано-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-2-метилбензамид	**564,3 (M+H)**

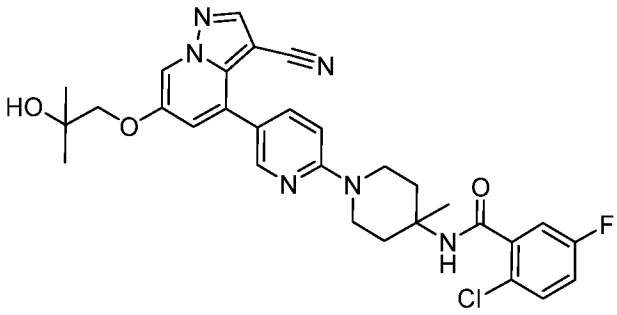
Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
92		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид	**543,2 (M+H)**
93		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-фтор-2-метилбензамид	**557,3 (M+H)**
94		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-фтор-6-метилпиколинамид	**558,3 (M+H)**
95		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-	**542,3 (M+H)**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		карбоксамид	
96		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-илы)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксамид	**542,3 (M+H)**
97		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	**556,2 (M+H)**
98		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксамид	**570,3 (M+H)**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
99		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид	**560,3 (M+H)**
100		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-(метоксиметил)бензамид	**569,3 (M+H)** .
101		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид	**573,2 (M+H)** .
102		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-6-фторбензамид	**577,2 (M+H)**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
103		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4,6-диметилпиколинамид	**554,3 (M+H)**
104		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид	**578,2 (M+H)**

[001702] Пример 105

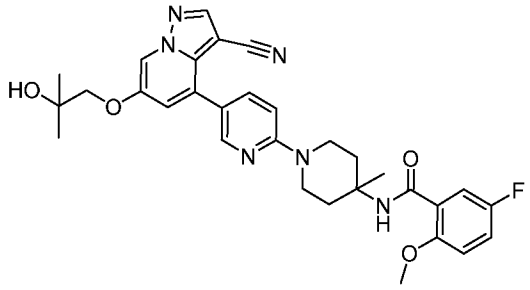


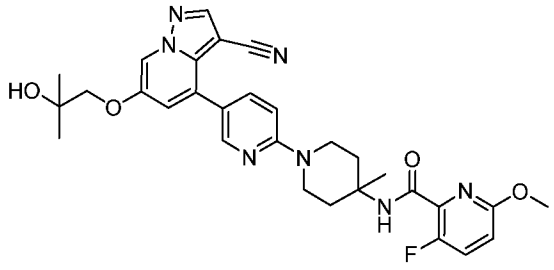
[001703] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамид. В смесь дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P48**; 56 мг, 0,11 ммоль), HATU (47,5 мг, 0,125 ммоль) и 2-хлор-5-фторбензойной кислоты (39,6 мг, 0,23 ммоль) в ДМСО (1,13 мл, 0,1 М) добавляли DIEA (0,06 мл, 0,125 ммоль), и затем перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали

водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (34,3 мг, выход 52%). МС (apci) m/z = 577,2 (M+H).

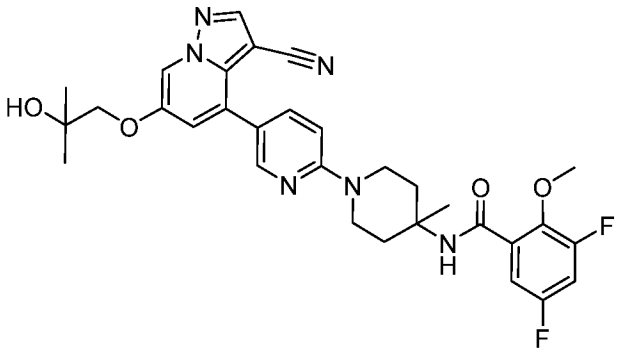
[001704] Соединения в Таблице V получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 105,** заменяя 2-хлор-5-фторбензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица V

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**ЖХМС m/z**
106		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метоксибензамида	**573,3 (M+H)**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
107		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-фтор-6-метоксипиколинамид	**574,2 (M+H)**

[001705] Пример 108

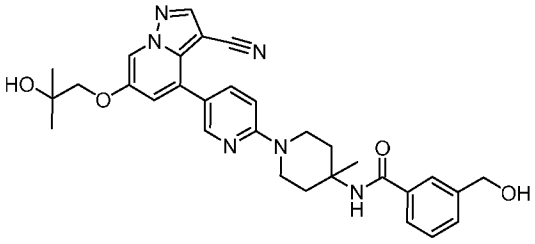


[001706] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3,5-дифтор-2-метоксибензамид

[001707] В смесь дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P48**; 52 мг, 0,105 ммоль), HATU (44,1 мг, 0,116 ммоль), 3,5-дифтор-2-метоксибензойной кислоты (19,8 мг, 0,105 ммоль) в ДМСО (1,05 мл, 0,1 М) добавляли DIEA (0,09 мл, 0,527 ммоль), а затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли

ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (41,6 мг, выход 66,8%). МС (apci) m/z = 591,3 (M+H).

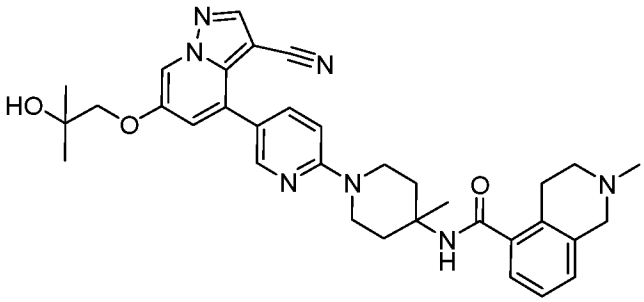
[001708] Пример 109



[001709] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-(гидроксиметил)бензамид

[001710] Получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 108**, заменяя 3,5-дифтор-2-метоксибензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента (и в случае необходимости превращали в свободное основание), получали указанное в заголовке соединение.МС (apci) m/z = 555,3 (M+H).

[001711] Пример 110



[001712] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилат

[001713] Стадия 1: Получение трет-бутил-5-((1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата. В смесь дигидрохлорида 4-(6-(4-

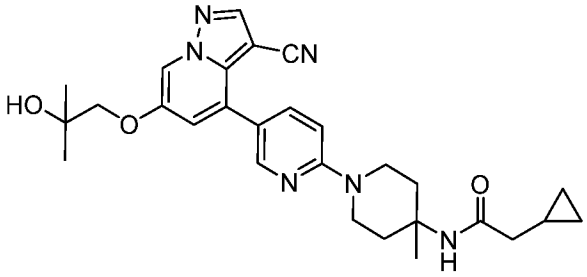
амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиатP48**; 50 мг, 0,10 ммоль), HATU (42 мг, 0,11 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоновой кислоты (56 мг, 0,20 ммоль) в ДМСО (1,0 мл, 0,1 М) добавляли DIEA (0,09 мл, 0,51 ммоль), а затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0.5-9% MeOH в ДХМ с 0.05-0.9% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, выход 91%) с достаточной степенью чистоты для стадии 2. МС (apci) m/z = 680,4 (M+H)

[001714] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамида. В трет-бутил-5-((1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (62 мг, 0,091 ммоль) в ДХМ (0,46 мл) добавляли ТФК (0,46 мл, 0,68 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и повторно суспендировали в 10 мл дихлорметана, и пропускали через смолуPl-HCO_3 с получением продукта, свободного от основания. Слой на фильтре промывали 10 мл ДХМ. Раствор упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (53 мг, выход 100%) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 580,3 (M+H)

[001715] Стадия 3: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамида. К N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамиду (53 мг, 0,091 ммоль) в DMA (0,9 мл, 0,1 М) добавляли триацетоксигидроборат натрия (194 мг, 0,914 ммоль) с последующим добавлением формальдегида (127 мкл, 0,457 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором

хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Дополнительное водное экстрагирование проводили с использованием 20 мл 4:1 ДХМ:ИПС, органические слои сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3\ (водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (41,6 мг, выход 66,8%). МС (apci) m/z = 594,3 (M+H).

[001716] Пример 111



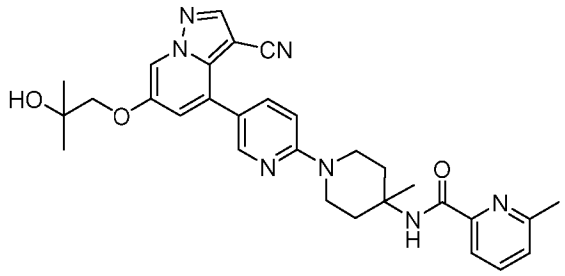
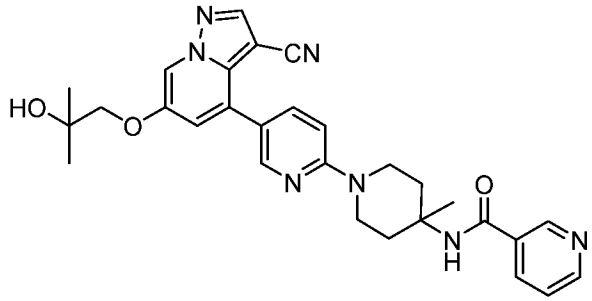
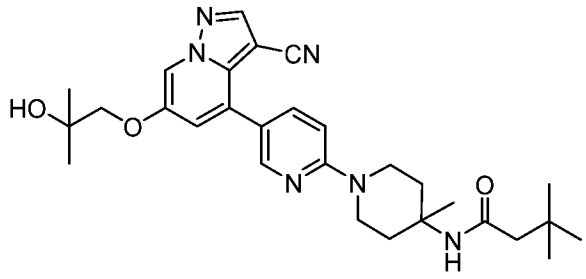
[001717] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-циклопропилацетамид

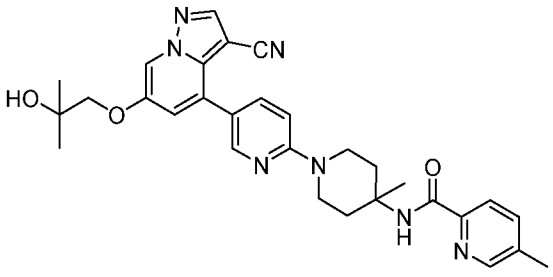
[001718] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46;** 21 мг, 0,05 ммоль), HATU (23 мг, 0,06 ммоль), циклопропилуксусной кислоты (5 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (100 мкл) добавляли DIEA (35 мкл, 0,2 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана , затем 0-20% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (17 мг, выход 67,5%). МС (apci) m/z= 503,30 (M+H).

[001719] Соединения из таблицы W получали с использованием способа, аналогичного

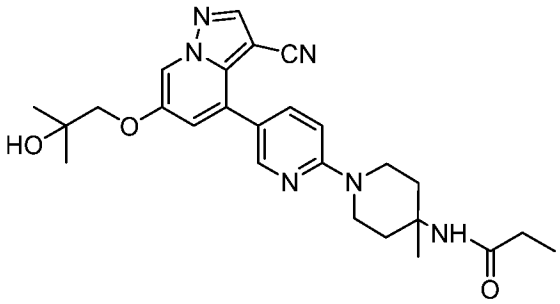
описанному для синтеза **примера 111**, заменяя циклопропилуксусную кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица W

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
112		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилпиколинамид	540,30 (M+H)
113		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)никотинамид	526,25 (M+H)
114		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-	519,30 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		3,3-диметилбутанамид	
115		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-метилпиколинамид	540,30 (M+H)

[001720] Пример 116



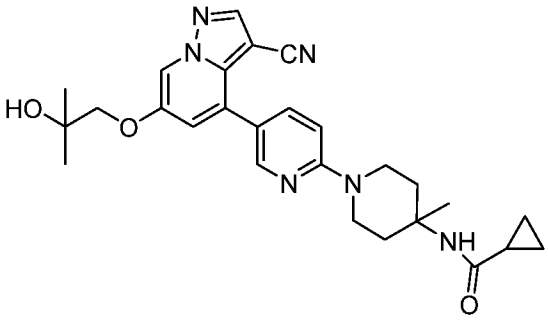
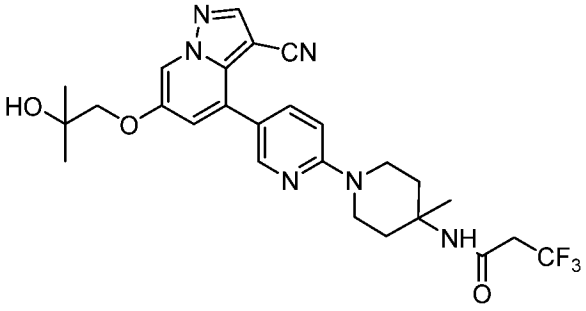
[001721] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пропионамид

[001722] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46;** 21,3 мг, 0,051 ммоль), HATU (21 мг, 0,055 ммоль), пропионовой кислоты (3,4 мкл, 0,046 ммоль) в ДХМ (92 мкл) добавляли DIEA (32 мкл, 0,18 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана , затем 0-20% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (17,5 мг, выход

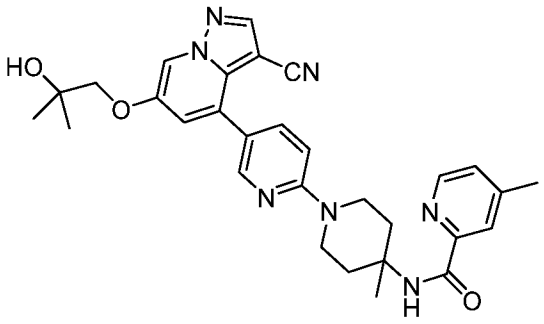
79,7%). МС (apci) m/z= 477,25 (M+H).

[001723] Соединения из таблицы X получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 116,** заменяя пропионовую кислота на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица X

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
117		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид	489,30 (M+H)
118		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3,3,3-трифторпропанамид	531,20 (M+H)

[001724] Пример 119

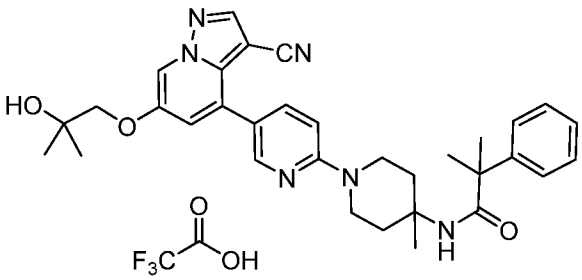
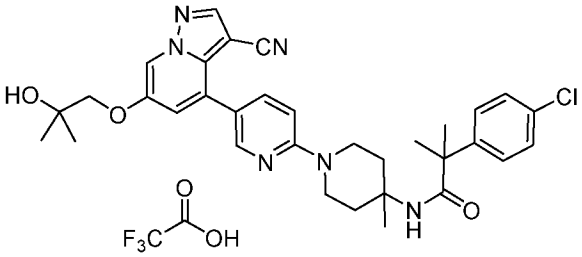


[001725] 2,2,2-трифторацетат N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-метилпиколинамида

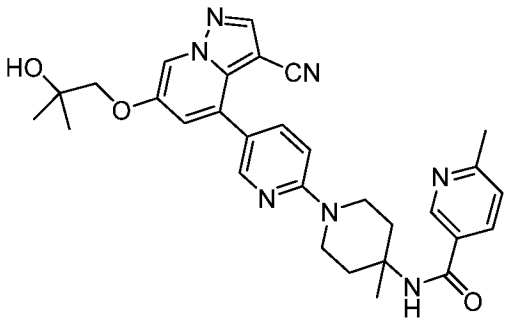
[001726] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46;** 20 мг, 0,048 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 4-метилпиколиновой кислоты (6,52 мг, 0,048 ммоль) в ДХМ (238 мкл) добавляли DIEA (33 мкл, 0,19 ммоль), а затем перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердый веществ, затем фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК (14,2 мг, выход 55,3%). МС (apci) m/z = 540,3 (M+H).

[001727] Соединения из таблицы Y получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 119**, заменяя 4-метилпиколиновую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения.

Таблица Y

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
120		2,2,2-трифторацетат N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-метил-2-фенилпропанамид	567,3 (M+H)
121		2,2,2-трифторацетат 2-(4-хлорфенил)-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-метилпропанамид	601,3 (M+H)

[001728] **Пример 122**



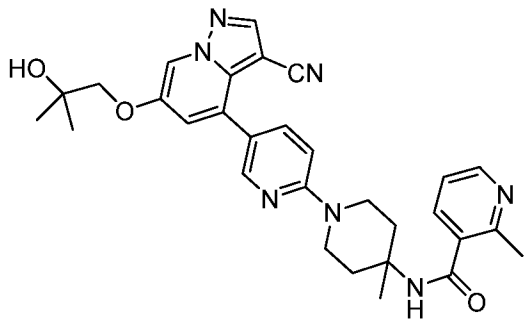
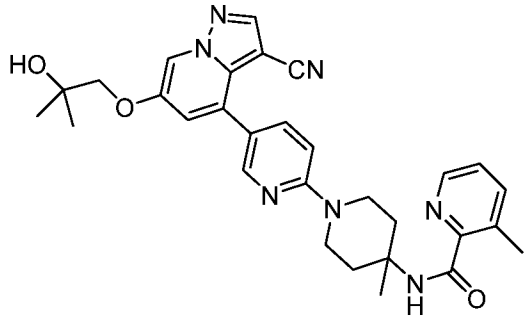
[001729] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилникотинамид

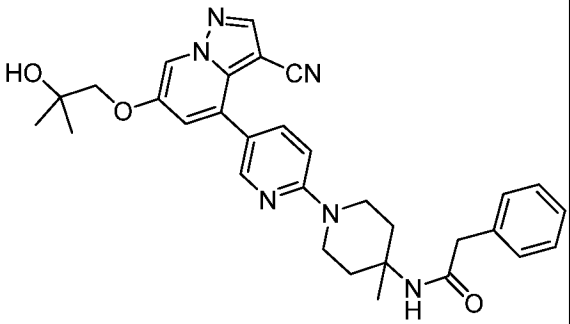
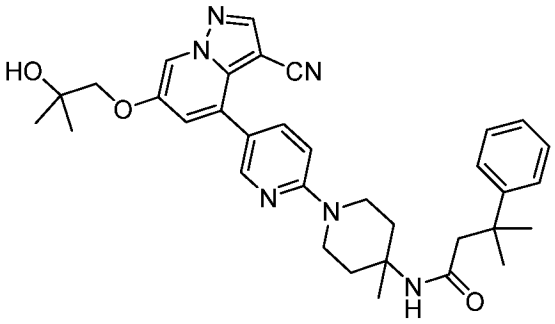
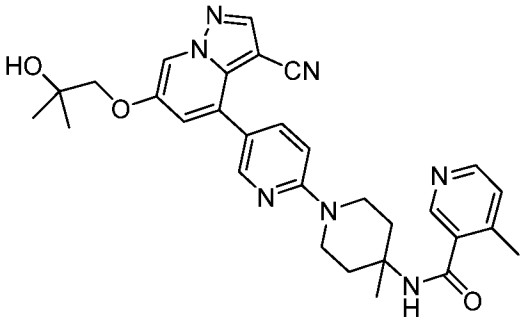
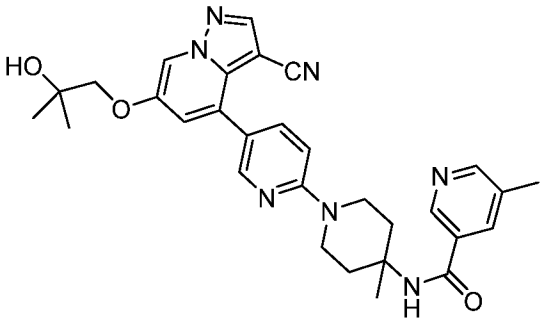
[001730] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-

метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46;** 20 мг, 0,048 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 6-метилникотиновой кислоты (6,52 мг, 0,048 ммоль) в ДХМ (238 мкл) добавляли DIEA (33 мкл, 0,19 ммоль), а затем перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 39%) МС (apci) m/z= 540,3 (M+H).

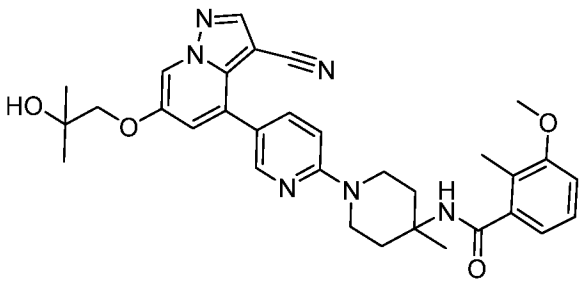
[001731] Соединения из таблицы Z получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 122**, заменяя 6-метилникотиновую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица Z

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
123		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-метилникотинамид	540,3 (M+H)
124		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-метилпиколинамид	540,3 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
125		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-фенилацетамид	539,3 (M+H)
126		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-метил-3-фенилбутанамид	581,3 (M+H)
127		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-метилникотинамид	540,3 (M+H)
128		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-метилникотинамид	540,3 (M+H)

[001732] Пример 129

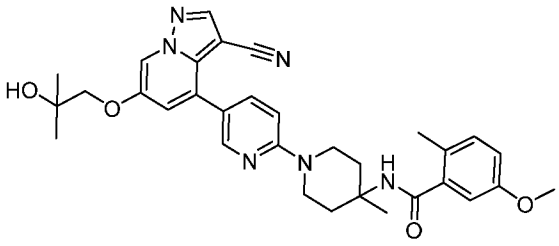
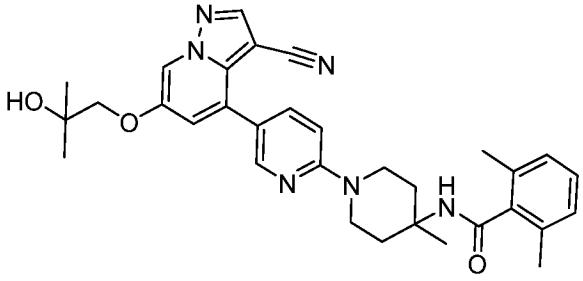


[001733] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-метокси-2-метилбензамид

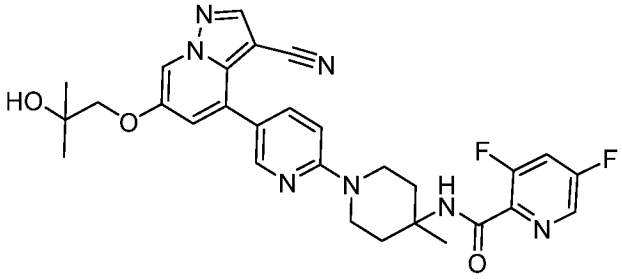
[001734] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46;** 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 3-метокси-2-метилбензойной кислоты (24 мг, 0,14 ммоль) в ДМСО (793 мкл) добавляли DIEA (25 мкл) (0,14 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 37%). МС (apci) m/z = 569,3 (M+H).

[001735] Соединения из таблицы AA получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 129**, заменяя 3-метокси-2-метилбензойную кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица AA

Пример №	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
130		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-метокси-2-метилбензамид	569,3 (M+H)
131		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2,6-диметилбензамид	553,3 (M+H)

[001736] Пример 132



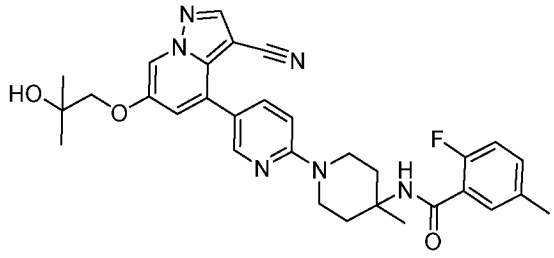
[001737] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3,5-дифторпиколинамид

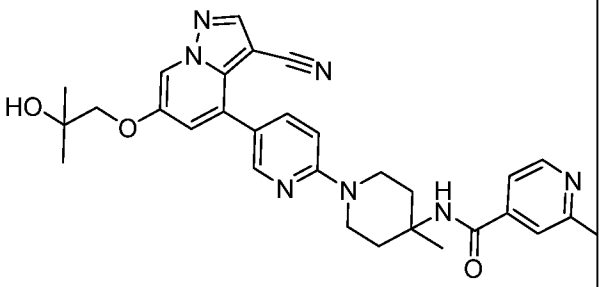
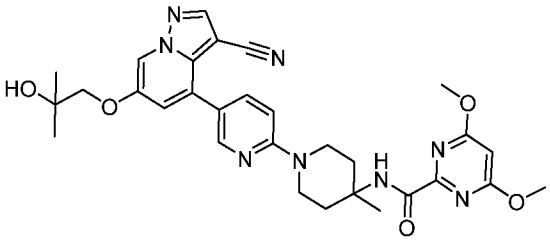
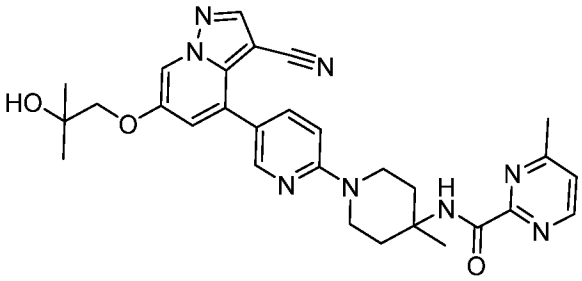
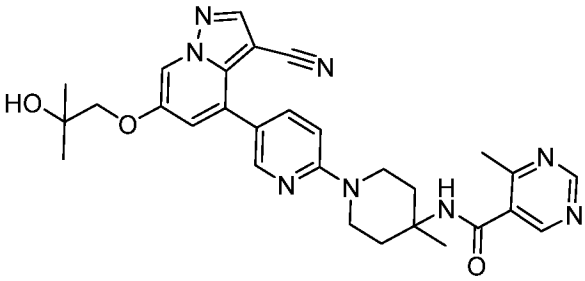
[001738] В смесь дифторпиколинамид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P48;** 50 мг, 0,10 ммоль), HATU (59 мг, 0,16 ммоль), 3,5-дифторпиколиновой кислоты (25 мг, 0,16 ммоль) в ДМСО (793 мкл) добавляли DIEA (73 мкл, 0,42 ммоль), а

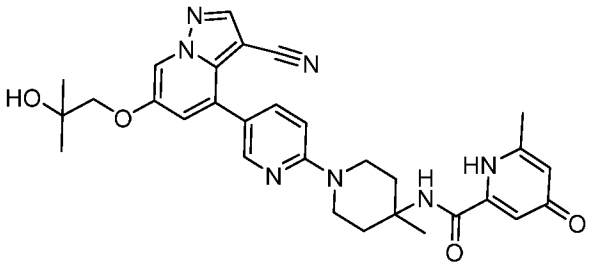
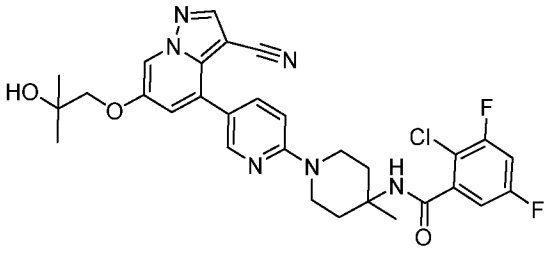
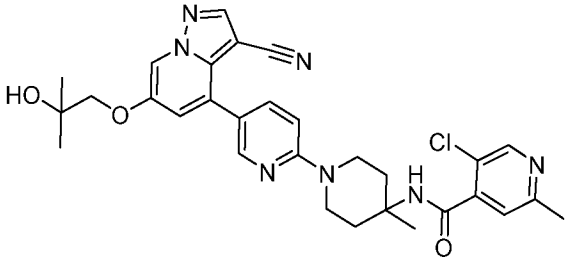
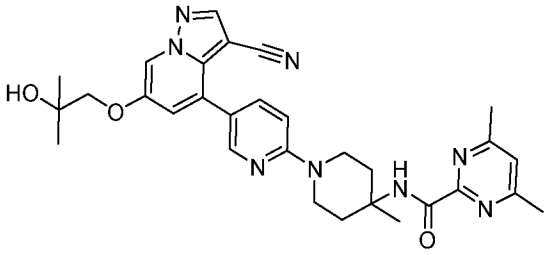
затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (29,7 мг, выход 44,5%). МС (apci) m/z = 562,2 (M+H).

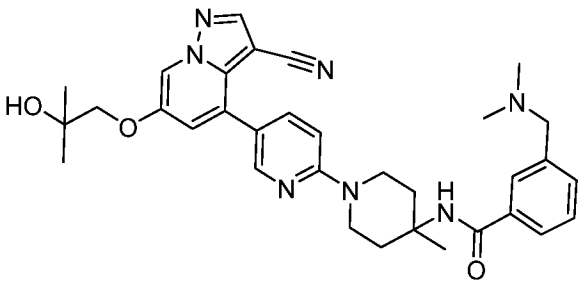
[001739] Соединения из таблицы BB получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 132**, заменяя 3,5-дифторпиколиновую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица BB

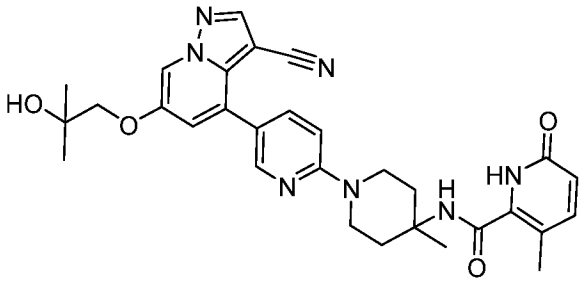
Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**ЖХМС m/z**
133		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-фтор-5-метилбензамид	557,3 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
134		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-метилизоникотинамид	540,3 (M+H)
135		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4,6-диметоксипиримидин-2-карбоксамид	587,3 (M+H)
136		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-метилпиримидин-2-карбоксамид	541,3 (M+H)
137		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-	541,3 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		метилпиримидин-5-карбоксамид	
138		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксамид	556,3 (M+H).
139		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-3,5-дифторбензамид	595,2 (M+H)
140		5-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-2-метилизоникотинамид	561,3 (M+H)
141		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-	555,3 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		метилпиперидин-4-ил)-4,6-диметилпиримидин-2-карбоксамид	
142		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-((диметиламино)метил)бензамид	582,3 (M+H)

[001740] Пример 143



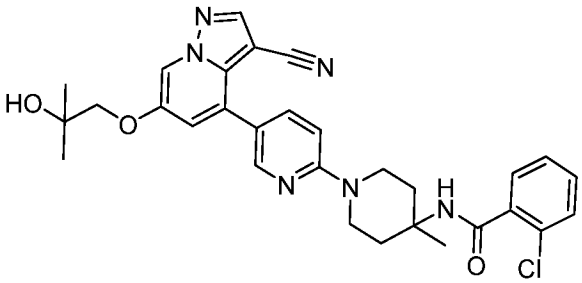
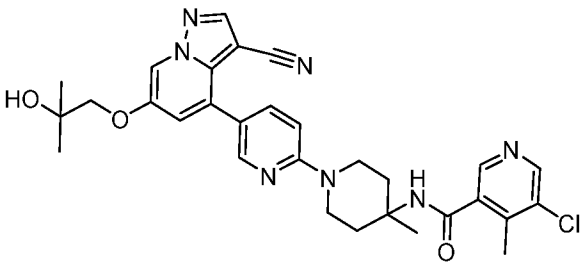
[001741] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид

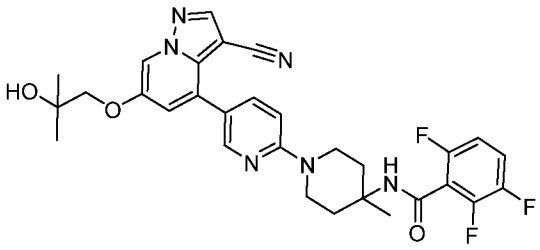
[001742] В смесь дигидрохлорид4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P48;** 50 мг, 0,10 ммоль), HATU (90 мг, 0,238 ммоль), 6-гидрокси-3-метилпиколиновой кислоты (36 мг, 0,238 ммоль) в ДМСО (793 мкл) добавляли DIEA (93 мкл (0,535 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве

градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 15,1%). МС (apci) m/z = 556,3 (M+H).

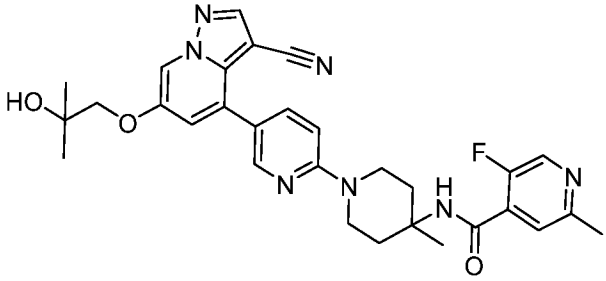
[001743] Соединения из таблицы СС получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 143**, заменяя 6-гидрокси-3-метилпиколиновую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица СС

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
144		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)бензамид	559,2 (M+H)
145		5-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-4-метилникотинамид	574,3 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
146		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2,3,6-трифторбензамид	579,3 (M+H)

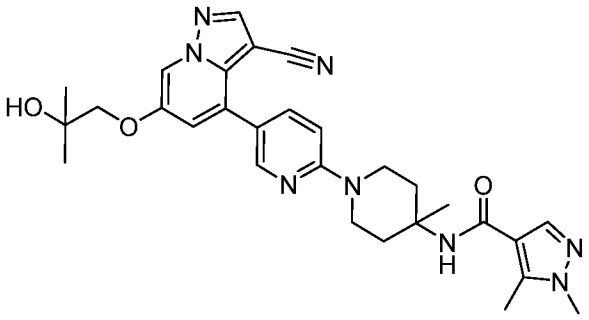
[001744] Пример 147



[001745] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилизоникотинамид

[001746] В смесь дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P48;** 50 мг, 0,10 ммоль), HATU (90 мг, 0,238 ммоль), 5-фтор-2-метилизоникотиновой кислоты (18 мг, 0,12 ммоль) в ДМСО (793 мкл) добавляли DIEA (93 мкл (0,535 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (41,9 мг, выход 63,2%) МС (apci) m/z= 558,3 (M+H).

[001747] Пример 148

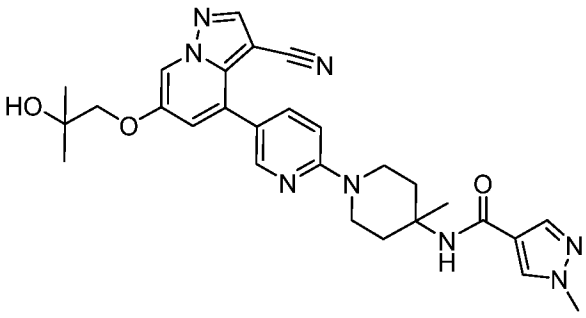
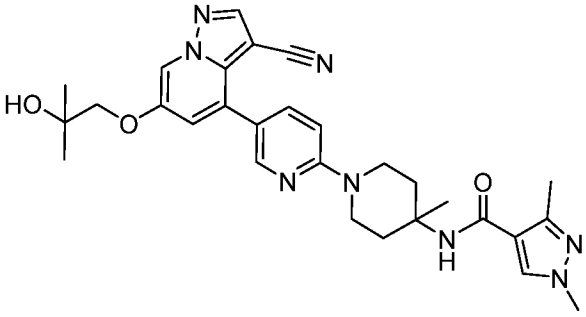


[001748] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид

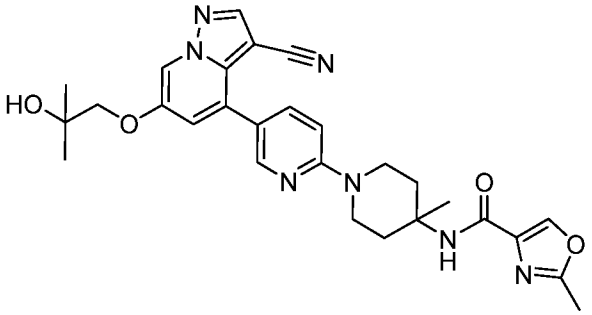
[001749] В смесьдигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46**; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (25 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) добавляли DIEA (104 мкл, 0,59 ммоль), а затем перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (41,9 мг, выход 63,2%) МС (apci) m/z= 543,20 (M+H).

[001750] Соединения из таблицы DD получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 148**, заменяя 1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица DD

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
149		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид	528,6 (M+H)
150		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид	543,2 (M+H)

[001751] Пример 151



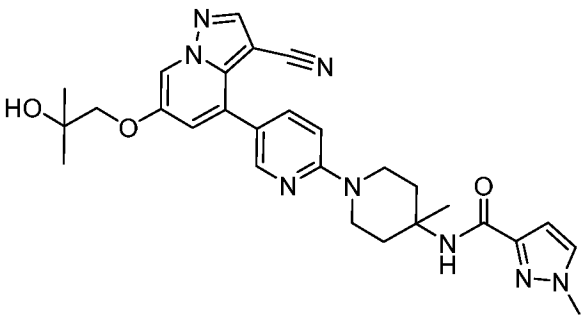
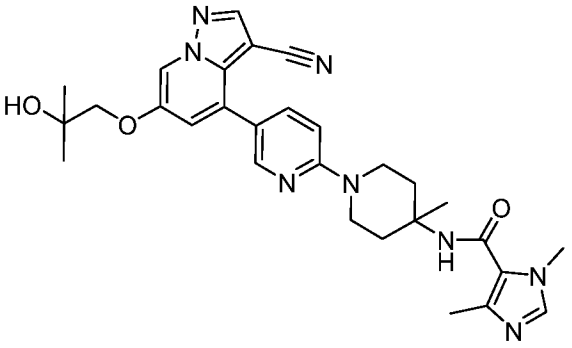
[001752] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-метилоксазол-4-карбоксамид

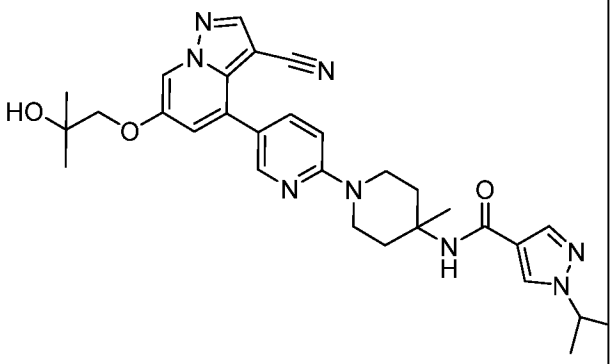
[001753] В смесь дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P46**; 50 мг, 0,12 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль), 2-метилоксазол-4-карбоксамид (18 мг, 0,14

ммоль) в ДХМ (2,4 мл) добавляли DIEA (104 мкл, 0,59 ммоль), а затем перемешивали в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и промывали 0,1 М раствором NaOH. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с МТВЕ с получением очищенного указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 23,8%) МС (apci) m/z = 543,20 (M+H).

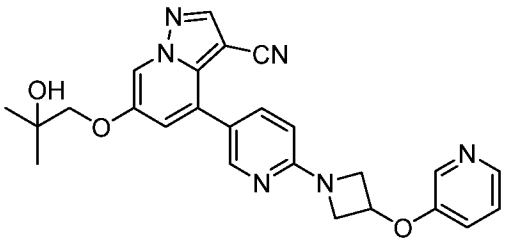
[001754] Соединения из таблицы ЕЕ получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 151**, заменяя 2-метилоксазол-4-карбоновую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. Указанные в заголовке соединения получали очищенными посредством аналогичной очистки и очистки посредством растирания.

Таблица ЕЕ

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
152		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид	528,2 (M+H)
153		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1,4-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамид	543,20 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
154		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид	557,20 (M+H) .

[001755] Пример 155

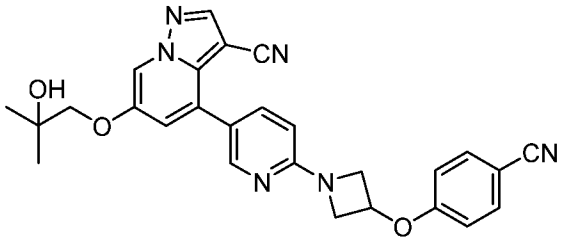
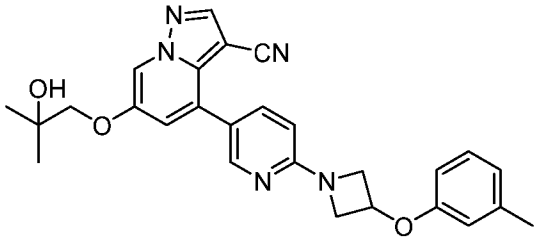
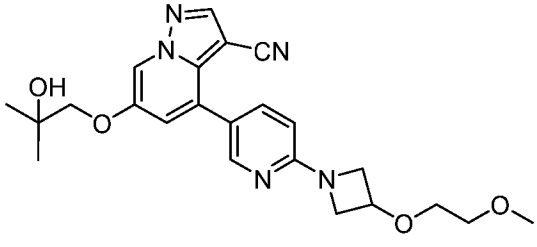


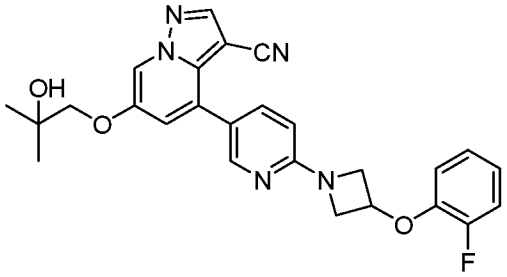
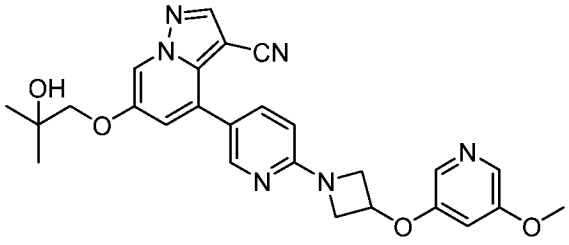
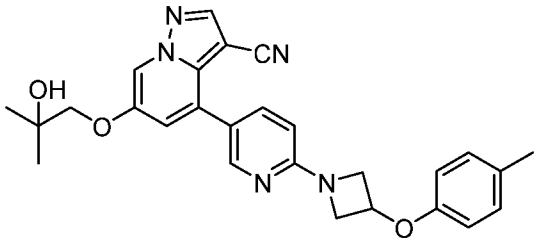
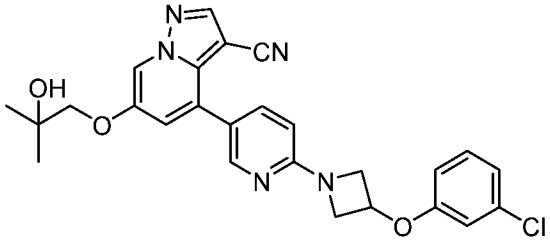
[001756] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-3-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[001757] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P42; 30,7 мг, 0,0941 ммоль), 3-(азетидин-3-илокси)пиридина (28,3 мг, 0,188 ммоль) и ТЭА (78,7 мкл, 0,564 ммоль) в DMA (627 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и промывали ДХМ. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором $Na_2CO_{3(водн.)}$. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением очищенного указанного в заголовке соединения (17 мг, выход 39.6%). МС (apci) m/z = 457,2 (M+H).

[001758] Соединения из таблицы FF были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 155**, заменяя 3-(азетидин-3-илокси)пиридин соответствующим азетидиновым нуклеофилом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

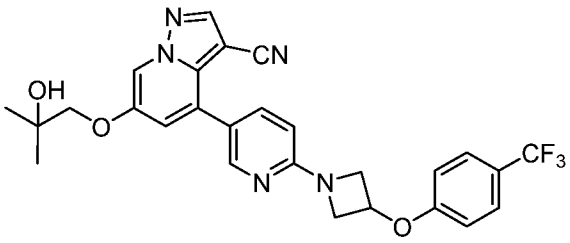
Таблица FF

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
156		4-(6-(3-(4-цианофенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	481,1 (M+H)
157		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(м-толилокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	470,2 (M+H)
158		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(2-метоксиэтокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-	438,2 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		а]пиридин-3-карбонитрил	
159		4-(6-(3-(2-фторфенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	474,1 (M+H)
160		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((5-метоксипиридин-3-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	487,1 (M+H)
161		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(п-толилокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	470,2 (M+H)
162		4-(6-(3-(3-хлорфенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-	490,1 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		карбонитрил	

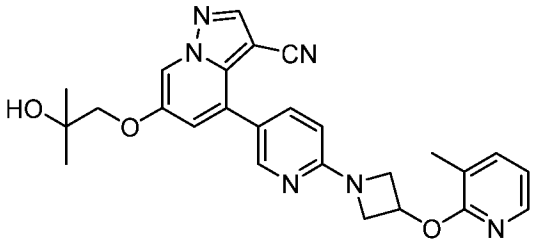
[001759] Пример 163



[001760] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(4-(трифторметил) фенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин 3-карбонитрил

[001761] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 36,4 мг, 0,112 ммоль), гидрохлорид 3-(4-(трифторметил)фенокси)азетидина (70,7 мг, 0,279 ммоль) и ТЭА (93,3 мкл, 0,669 ммоль) в DMA (372 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и промывали ДХМ. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором $Na_2CO_{3(водн.)}$. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением очищенного указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 25,7%). МС (apci) m/z = 524,1 (M+H).

[001762] Пример 164



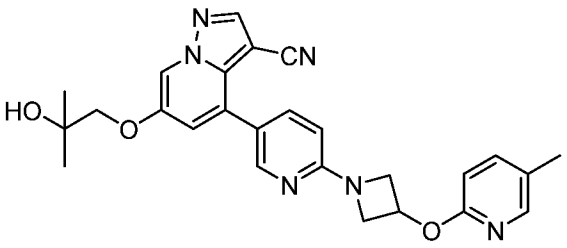
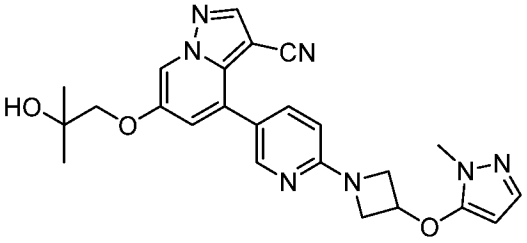
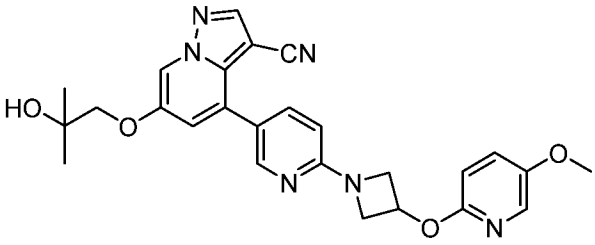
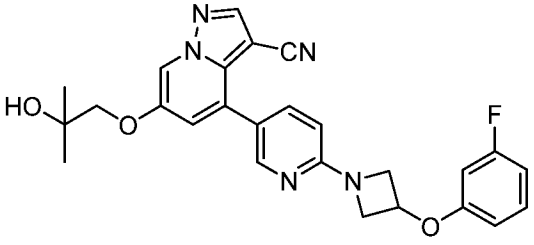
[001763] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((3-метилпиридин-2-ил)окси)азетидин-

1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001764] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 35 мг, 0,107 ммоль), дигидрохлорид 2-(азетидин-3-илокси)-3-метилпиридина (76,3 мг, 0,322 ммоль) и ТЭА (117 мкл, 0,858 ммоль) в DMA (358 мкл) перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (9,4 мг, выход 18,6%). МС (apci) m/z = 471,10 (M+H).

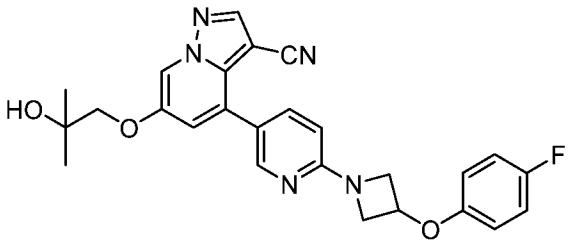
[001765] Соединения из Таблицы GG были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 164**, заменяя дигидрохлорид 3-(азетидин-3-илокси)метилпиридин соответствующим азетидиновым нуклеофилом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица GG

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
165		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((5-метилпиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	471,20 (M+H)
166		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	460,20 (M+H)
167		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((5-метоксипиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	487,20 (M+H)
168		4-(6-(3-(3-фторфенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло	474,20 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	

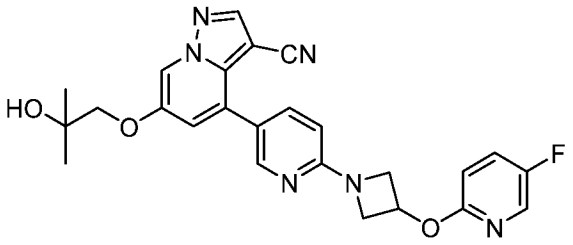
[001766] Пример 169



[001767] 4-(6-(3-(4-фторфенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001768] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 36,5 мг, 0,112 ммоль), гидрохлорид 3-(4-фторфенокси)азетидина (68,3 мг, 0,336 ммоль) и ТЭА (91,8 мкл, 0,671 ммоль) в DMA (358 мкл) перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (23,5 мг, выход 44,4%). МС (apci) m/z = 474,20 (M+H).

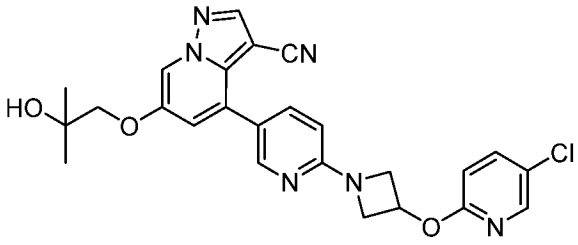
[001769] Пример 170



[001770] 4-(6-(3 -((5-фторпиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001771] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 35 мг, 0,107 ммоль), дигидрохлорид 2-(азетидин-3-илокси)-5-фторпиридина (51,7 мг, 0,215 ммоль) и ТЭА (65,1 мкл, 0,644 ммоль) в DMA (358 мкл) перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (8,3 мг, выход 16,3%). МС (apci) m/z = 475,20 (M+H).

[001772] **Пример 171**

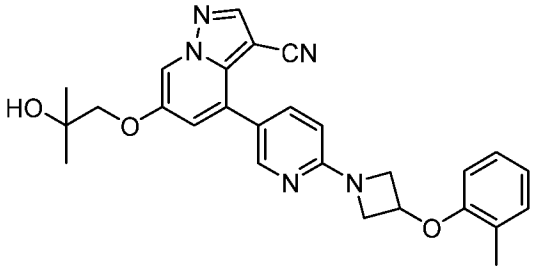


[001773] 4-(6-(3 -((5-хлорпиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001774] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 35 мг, 0,107 ммоль), дигидрохлорид 2-(азетидин-3-илокси)-5-хлорпиридина (94,7 мг, 0,368 ммоль) и ТЭА (117 мкл, 0,858 ммоль)

в DMA (358 мкл) перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, ушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (19,1 мг, выход 36,3%). МС (apci) m/z = 491,10 (M+H).

[001775] Пример 172

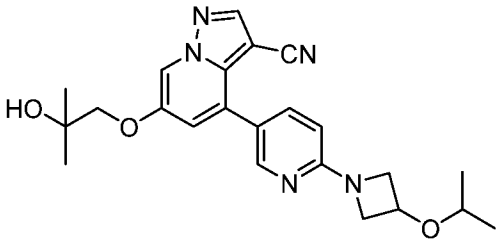


[001776] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(о-толилокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001777] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 35 мг, 0,107 ммоль), 3-(2-метилфенокси)азетидин (52,2 мг, 0,322 ммоль) и ТЭА (44 мкл, 0,322 ммоль) в DMA (358 мкл) перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (40-90% EtOAc в смеси изомеров гексанав качестве градиента элюента). Оставались примеси и фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в

качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (21,6 мг, выход 42,9%). МС (apci) m/z = 470,20 (M+H).

[001778] Пример 173



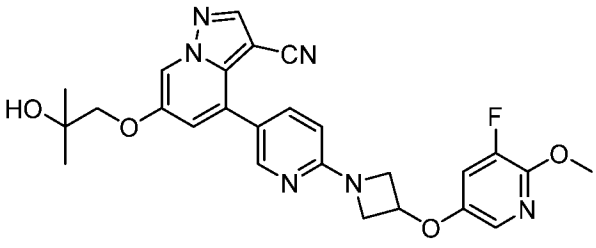
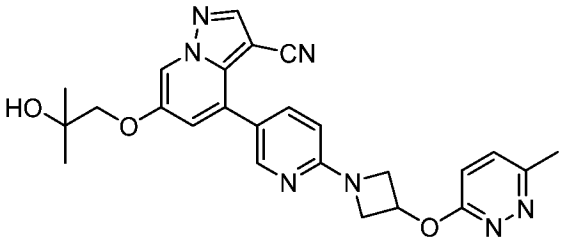
[001779] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-изопропоксиазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001780] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 35 мг, 0,107 ммоль), гидрохлорид 3-(1-метилэтокси)азетидина (48,8 мг, 0,322 ммоль) и ТЭА (73 мкл, 0,536 ммоль) в DMA (358 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (16,8 мг, выход 37,2%). МС (apci) m/z = 422,20 (M+H).

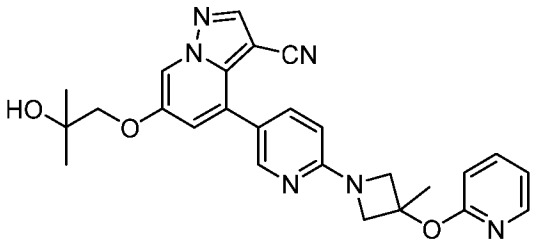
[001781] Соединения из Таблицы GG были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 173**, заменяя гидрохлорид 3-(1-метилэтокси)-азетидина соответствующим азетидиновым нуклеофилом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции

корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица НН

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
174		4-(6-(3 -((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	505,20 (M+H)
175		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метилпиридазин-3-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	472,20 (M+H)

[001782] Пример 176

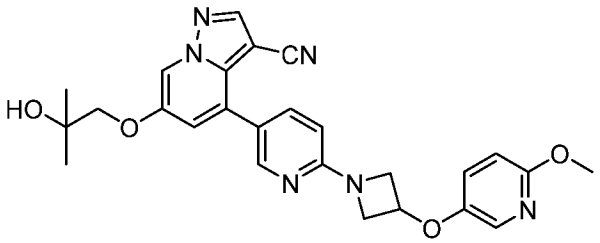


[001783] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-метил-3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001784] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-

а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 76,1 мг, 0,233 ммоль), 2-((3-метилазетидин-3-ил)окси)пиридина (95 мг, 0,579 ммоль) и ТЭА (159 мкл, 1,17 ммоль) в DMA (777 мкл) перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (33 мг, выход 30,1%). МС (apci) m/z = 471,20 (M+H).

[001785] Пример 177

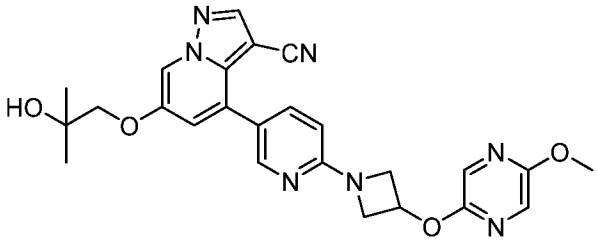


[001786] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метоксипиридин-3-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001787] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 75,8 мг, 0,232 ммоль), 5-(азетидин-3-илокси)-2-метоксипиридина (93 мг, 0,516 ммоль) и ТЭА (118 мкл, 1,16 ммоль) в DMA (774 мкл) перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и

экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (65,6 мг, выход 58%). МС (apci) m/z = 487,15 (M+H).

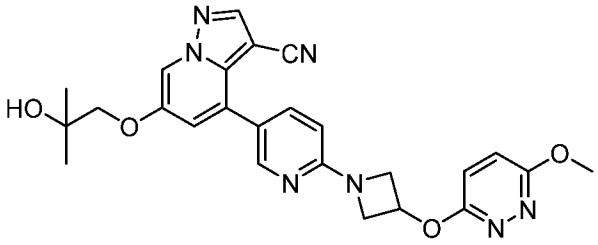
[001788] Пример 178



[001789] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((5-метоксипиразин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001790] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 32,2 мг, 0,0987 ммоль), 2-(азетидин-3-илокси)-5-метоксипиразина (41,7 мг, 0,230 ммоль) и ТЭА (67,5 мкл, 0,493 ммоль) в DMA (329 мкл) перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (14,8 мг, выход 30,8%). МС (apci) m/z = 488,20 (M+H).

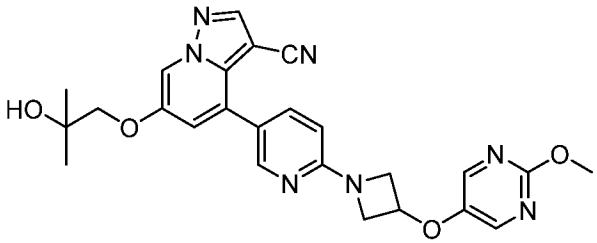
[001791] Пример 179



[001792] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001793] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 32,2 мг, 0,0987 ммоль), 3-(азетидин-3-илокси)-6-метоксипиридазина (51 мг, 0,281 ммоль) и ТЭА (67,5 мкл, 0,493 ммоль) в DMA (329 мкл) перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (28,6 мг, выход 59,5%). МС (apci) m/z = 488,20 (M+H).

[001794] **Пример 180**

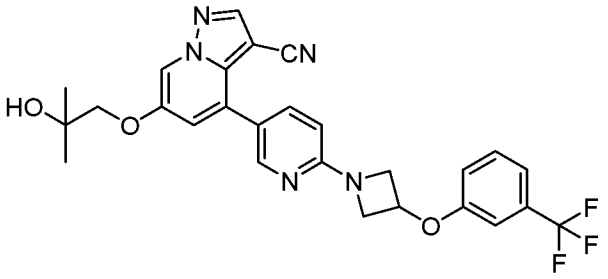


[001795] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((2-метоксипиримидин-5-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001796] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 30,0 мг, 0,0919 ммоль), 5-(азетидин-3-илокси)-2-метоксипиримидина (56 мг, 0,309 ммоль) и ТЭА (101 мкл, 0,735 ммоль) в DMA (306 мкл) перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали

непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (14,9 мг, выход 33,2%). МС (apci) m/z = 488,20 (M+H).

[001797] Пример 181



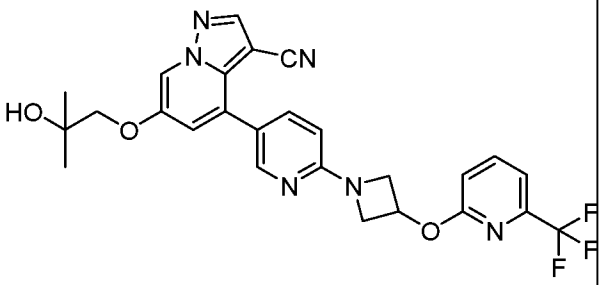
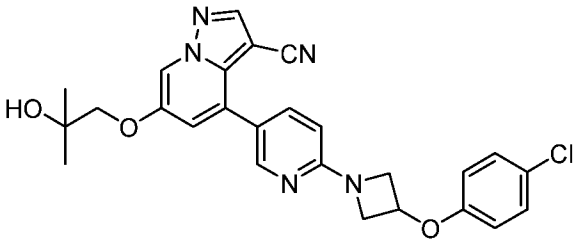
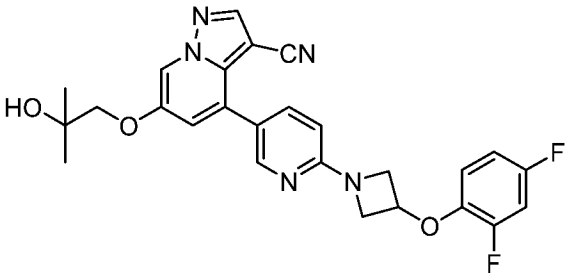
[001798] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(3-(трифторметил) фенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин 3-карбонитрил

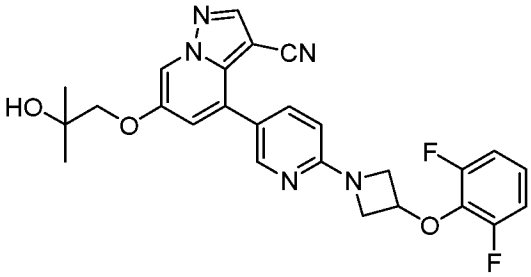
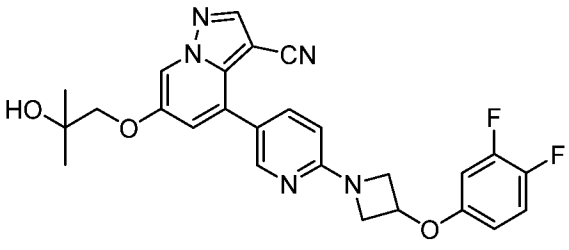
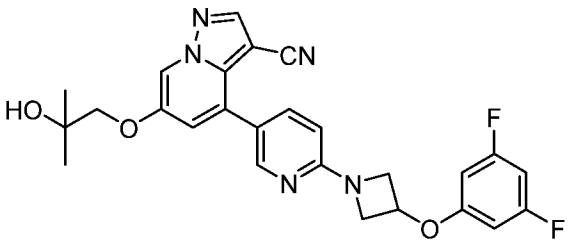
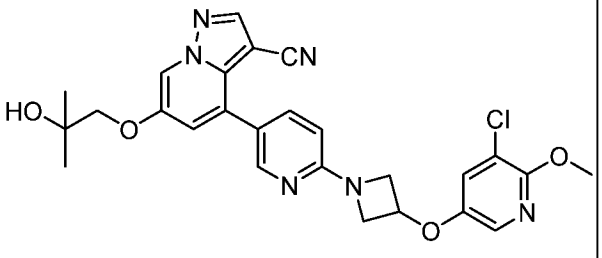
[001799] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 31,9 мг, 0,0978 ммоль), гидрохлорид 3-[3-(трифторметил)фенокси]азетидина (74,4 мг, 0,293 ммоль) и ТЭА (93,6 мкл, 0,684 ммоль) в DMA (326 мкл) перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$(водн.). Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (36,6 мг, выход 71,5%). МС (apci) m/z = 524,10 (M+H).

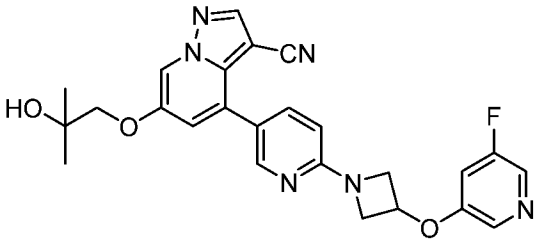
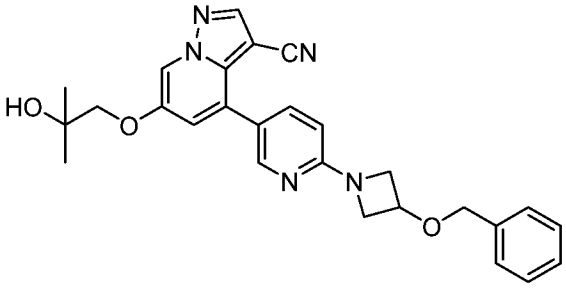
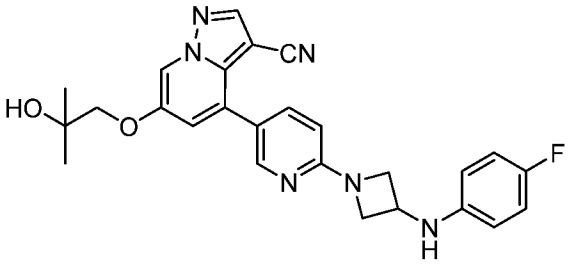
[001800] Соединения из Таблицы II были получены с использованием способа,

аналогичного описанному для синтеза **Примера 181**, заменяя гидрохлорид 3-[3-(трифторметил)фенокси]азетидин соответствующим азетидиновым нуклеофилом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки получали указанные в заголовке соединения.

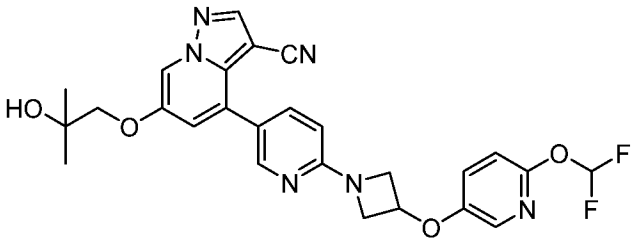
Таблица II

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
182		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	525,10 (M+H)
183		4-(6-(3-(4-хлорфенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	490,10 (M+H)
184		4-(6-(3-(2,4-дифторфенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил	492,15 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
185		4-(6-(3-(2,6-дифторфенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил	492,10 (M+H)
186		4-(6-(3-(3,4-дифторфенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил	492,10 (M+H)
187		4-(6-(3-(3,5-дифторфенокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	492,15 (M+H)
188		4-(6-(3-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	521,10 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
189		4-(6-(3-((5-фторпиридин-3-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	475,10 (M+H)
190		4-(6-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	470,20 (M+H)
191		4-(6-(3-((4-фторфенил)амино)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	473,20 (M+H)

[001801] **Пример 192**

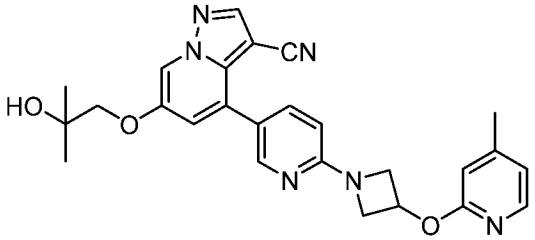


[001802] 4-(6-(3-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001803] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-

а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 30,7 мг, 0,0941 ммоль), 5-(азетидин-3-илокси)-2-(дифторметокси)пиридина (55 мг, 0,254 ммоль) и ТЭА (64,3 мкл, 0,470 ммоль) в DMA (314 мкл) перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (39,9 мг, выход 81,2%). МС (apci) m/z = 523,20 (M+H).

[001804] Пример 193

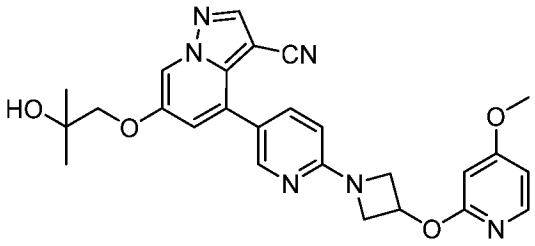


[001805] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((4-метилпиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001806] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 25,5 мг, 0,0781 ммоль), 2-(азетидин-3-илокси)-4-метилпиридина (50 мг, 0,304 ммоль) и ТЭА (74,8 мкл, 0,547 ммоль) в DMA (391 мкл) перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК.

Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (19,3 мг, выход 52,5%). МС (apci) m/z = 471,3 (M+H).

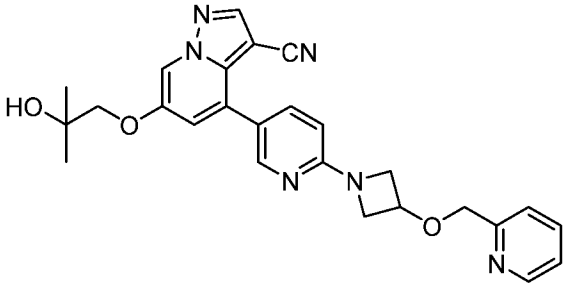
[001807] Пример 194



[001808] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((4-метоксипиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001809] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 28 мг, 0,0858 ммоль), 2-(азетидин-3-илокси)-4-метоксипиридина (15,5 мг, 0,858 ммоль) и ТЭА (82,1 мкл, 0,601 ммоль) в DMA (286 мкл) перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (16,9 мг, выход 40,5%). МС (apci) m/z = 487,20 (M+H).

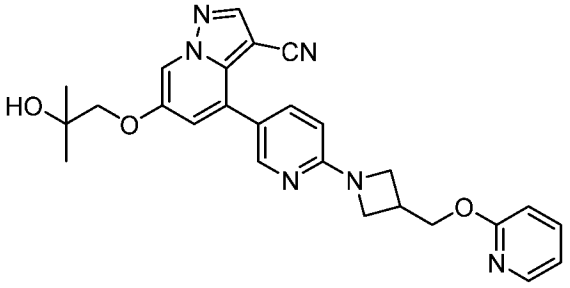
[001810] Пример 195



[001811] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илметокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[001812] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 25 мг, 0,077 ммоль), 2-((азетидин-3-илокси)метил)пиридина (17 мг, 0,10 ммоль) и ТЭА (73 мкл, 0,54 ммоль) в DMA (260 мкл) перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (6,6 мг, выход 18%). МС (apci) m/z = 471,20 (M+H).

[001813] Пример 196

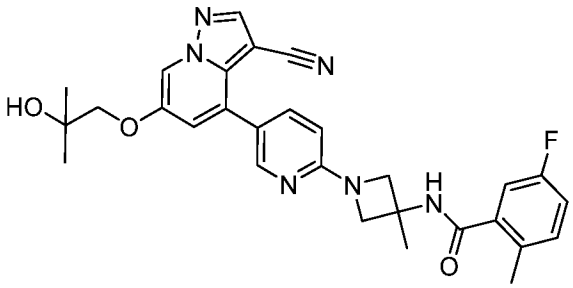


[001814] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((пиридин-2-илокси)метил)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001815] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-

а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 26 мг, 0,0797 ммоль), 2-(азетидин-3-илметокси)пиридина (73,5 мг, 0,448 ммоль) и ТЭА (76,3 мкл, 0,558 ммоль) в DMA (266 мкл) перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (16,6 мг, выход 44,3%). МС (apci) m/z = 471,20 (M+H).

[001816] Пример 197



[001817] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилазетидин-3 ил)-5-фтор-2-метилбензамид

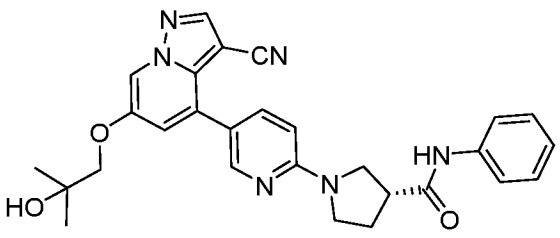
[001818] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ила)-3-метилазетидин-3-ил)карбамата. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 753 мг, 2,307 ммоль), гидрохлорид трет-бутил(3-метилазетидин-3-ил)карбамата (770,9 мг, 3,461 ммоль) и DIEA (1,809 мл, 10,38 ммоль) в ДМСО (4,615 мл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и

упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,089 мг, выход 95,81%) с достаточной степенью чистоты для стадии 2. МС (apci) m/z = 493,3 (M+H).

[001819] Стадия 2: Получение 4-(6-(3-амино-3-метилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридина -3-карбонитрила. В раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)карбамата (1,089 г, 2,211 ммоль) в ДХМ (5,527 мл) добавляли ТФК (10 мл, 130 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды смесь упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc, и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 92,2%) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

[001820] Стадия 3: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилазетидин-3-ил)-5-фтор-2-метилбензамида. В смесь 4-(6-(3-амино-3-метилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (54 мг, 0,138 ммоль), HATU (57,5 мг, 0,151 ммоль), 5-фтор-2-метилбензойной кислоты (42,4 мг, 0,275 ммоль) в ДМСО (1,38 мл) добавляли DIEA (120 мкл, 0,688 ммоль), а затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0,5-10% MeOH в ДХМ с 0,05-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (48,2 мг, выход 66,3%) МС (apci) m/z = 529,2 (M+H).

[001821] Пример 198



[001822] (R)-1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-фенилпирролидин- 3-карбоксамид

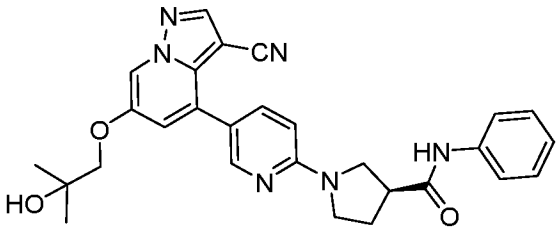
[001823] Стадия 1: Получение трет-бутил (R)-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. В смесь (R)-1-N-Boc-бета-пролина (504,1 мг, 2,34 ммоль), HATU (1,069 г, 2,810 ммоль) и анилина (239,9 мг, 2,576 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли DIEA (816 мкл, 4,684 ммоль), а затем перемешивали 60 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 679 мг, 2,34 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 191,10 (M-Boc).

[001824] Стадия 2: Получение (R)-N-фенилпирролидин-3-карбоксамида. К трет-бутил(R)-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилату (предполагаемое 679 мг, 2,34 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (218,9 мг, выход 49,13% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 191,10 (M+H).

[001825] Стадия 3: Получение (R)-1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ила)-N-фенилпирролидин-3-карбоксамида. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 33,4 мг, 0,102 ммоль, (R)-N-фенилпирролидин-3-карбоксамида (58,4 мг, 0,307 ммоль) и ТЭА (69,4 мкл, 0,512 ммоль) в DMA (512 мкл) перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия и органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением

указанного в заголовке соединения (36,8 мг, выход 72,4%). МС (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[001826] Пример 199



[001827] (S)-1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-фенилпирролидин-3-карбоксамид

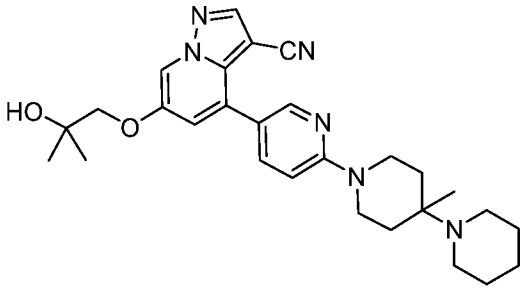
[001828] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. В смесь трет-бутил(S)-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (518,6 мг, 2,409 ммоль), HATU (1,008 г, 2,891 ммоль) и анилина (269,3 мг, 2,891 ммоль) в ДХМ (25) мл) добавляли DIEA (816 мкл, 4,684 ммоль), а затем перемешивали в течение 60 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 699 мг, 2,409 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 191,10 (M-Boc).

[001829] Стадия 2: Получение(S)-N-фенилпирролидин-3-карбоксамида. К трет-бутил(S)-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилату (предполагаемое 699 мг, 2,409 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (458,4 мг, выход 98% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 191,10 (M+H).

[001830] Стадия 3: Получение(S)-1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-фенилпирролидин-3-карбоксамида. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 28 мг, 0,086 ммоль),(S)-N-фенилпирролидин-3-карбоксамида (49 мг, 0,257 ммоль) и ТЭА (58 мкл, 0,429 ммоль) в DMA (572 мкл) перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали

водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия и органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16,7 мг, выход 39%). МС (apci) m/z = 497,2 (M+H).

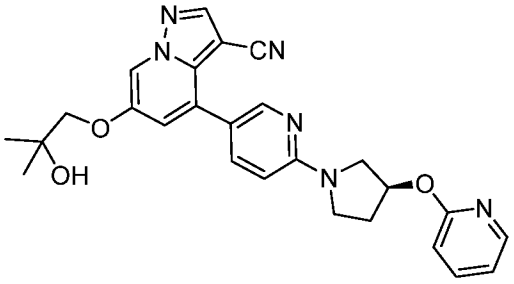
[001831] Пример 200



[001832] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4'-метил-[1,4'-бипиперидин]1'-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

[001833] Через смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 50 мг, 0,153 ммоль), дигидрохлорид 4'-метил-[1,4']бипиперидинила (54,7 мг, 0,215 ммоль) и DIEA (133 мкл, 0,766 ммоль) в ДМСО (306 мкл) продували аргон и перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 36%). МС (apci) m/z = 489,3 (M+H).

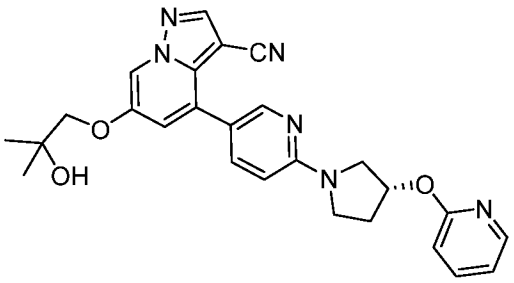
[001834] Пример 201



[001835] (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001836] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 394 мг, 1,208 ммоль, дигидрохлорид(S)-2-(пирролидин-3-илокси)пиридина (1,146 г, 4,833 ммоль) и ТЭА (1,639 мл, 12,08 ммоль) в DMA (12 мл) перемешивали 16 часов при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 70%). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H). ^{1}H-ЯМР(400 МГц, ДМСО) δ 8,65-8,64 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,31-8,30 (дд, 1H), 8,22-8,20 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,26-7,25 (д, 1H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,85-6,83 (м, 1H), 6,61-6,59 (д, 1H), 5,69-5,67 (м, 1H) 4,69 (с, 1H), 3,86-3,81 (м, 3H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,60-3,53 (м, 1H), 2,42-2,22 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).

[001837] Пример 202

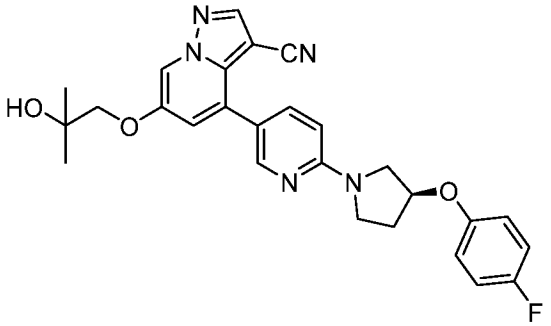


[001838] (R)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-

ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001839] В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 25 мг, 0,077 ммоль) в DMA (100 мкл) добавляли ТЭА (27 мкл, 0,192 ммоль) и гидрохлорид (R)-2-(пирролидин-3-илокси)пиридина (15,4 мг, 0,077 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 110 °С. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл) используя фильтр для фазового разделения. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (0-60% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением очищенного соединения, указанного в заголовке (16 мг, выход 44%). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

[001840] Пример 203

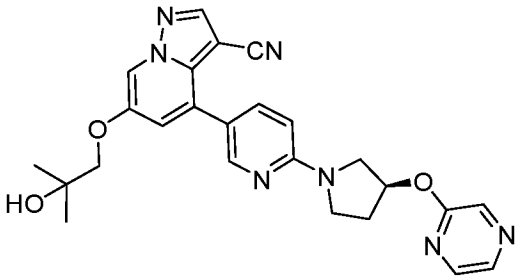


[001841] (S)-4-(6-(3-(4-фторфенокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин -3-карбонитрил

[001842] В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 31,6 мг, 0,097 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли гидрохлорид(S)-3-(4-фторфенокси)пирролидина (22,1 мг, 0,102 ммоль) с последующим добавлением ТЭА (65,7 мкл, 0,484 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 90 °С. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество гидрохлорид(S)-3-(4-фторфенокси)пирролидина (8,8 мг, 0,48 ммоль) и реакционную смесь продолжали перемешивать в течение дополнительных 16 часов при 90 °С. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% ацетона в ДХМ в качестве градиента

элюента). Оставщиеся примеси и фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9.8 мг, выход 20,8%). МС (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[001843] Пример 204



[001844] (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

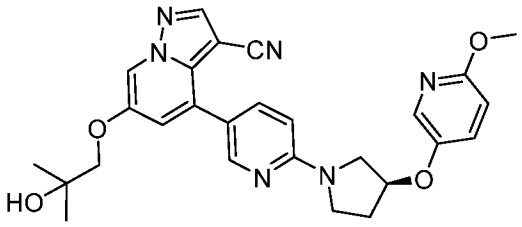
[001845] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-(пиразин-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил(S)-3-(фенилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (264,5 мг, 1,413 ммоль) в ДМФА (7,1 мл) добавляли 2-хлорпиразин (192,2 мг, 1,695 ммоль), а затем гидрид натрия (60% масс./масс., 113 мг, 2,825 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 374.9 мг, 1,413 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,31 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 5,49 (с, 1H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,48-3,31 (м, 3H) 2,23-2,04 (м, 2H), 1,40-1,39 (д, 9H).

[001846] Стадия 2: Получение(S)-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина. К раствору трет-бутил(S)-3-(пиразин-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемое 374,9 мг,

1,413 ммоль) в 3 мл ДХМ добавляли ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часов при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (72,1 мг, выход 31% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,27 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 5,46-5,42 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,09-2,95 (м, 3H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H).

[001847] Стадия 3: Получение(S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 30,8 мг, 0,094 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли ТЭА (64 мкл, 0,472 ммоль), а затем(S)-2-(пирролидин-3-илокси)пиразин (71,7 мг, 0,434 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Оставшуюся примесь и фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении. Остаток повторно очищали хроматографией на силикагеле (5-95% ацетона в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (36,2 мг, выход 81%). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[001848] Пример 205



[001849] (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

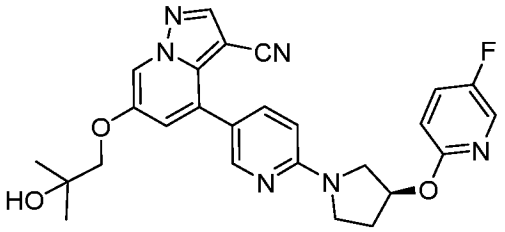
[001850] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил (R)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**интермедиат R14;** 208,7 мг, 0,787 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли 5-гидрокси-2-метоксилпиридин (118,1 мг (0,944 ммоль), затем карбонат калия (217,4 мг, 1,573 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в

течение 16 часов при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-75% ацетон в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 231 мг, 0,787 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 295,1 (M+H).

[001851] Стадия 2: Получение(S)-2-метокси-5-(пирролидин-3-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил(S)-3-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемое 231 мг, 0,787 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (54,6 мг, выход 36% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 195,1 (M+H).

[001852] Стадия 3: Получение(S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3 ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 60,8 мг, 0,186 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли ТЭА (126 мкл, 0,932 ммоль), а затем(S)-2-метокси-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин (54,3 мг, 0,279 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (39,5 мг, выход 42%). МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[001853] Пример 206



[001854] (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

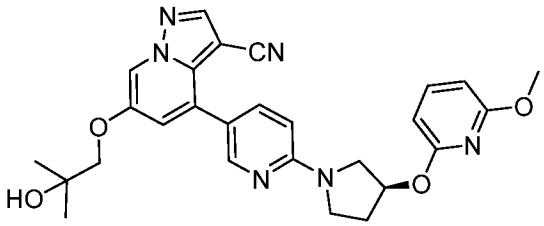
[001855] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-((5-фторпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил (R)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**интермедиат R14;** 200,8 мг, 0,757 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли 5-фтор-2-гидроксипиридин (102,7 мг, 0,908 ммоль), затем карбонат калия (209,2 мг, 1,514 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 60 часов при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-75% ацетон в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 213,5 мг, 0,757 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

[001856] Стадия 2: Получение(S)-5-фтор-2-(пирролидин-3-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил(S)-3-((5-фторпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагается 213,5 мг, 0,75 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (57,2 мг, выход 41% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 183,1 (M+H).

[001857] Стадия 3: Получение(S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3 ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 30,3 мг, 0,093 ммоль) и(S)-5-фтор-2-(пирролидин-3-илокси)пиридина (55,8 мг, 0,31 ммоль) в DMA (2 мл)

добавляли ТЭА (63 мкл, 0,464 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (29,6 мг, выход 65%). МС (apci) m/z = 489,2 (M+H).

[001858] Пример 207



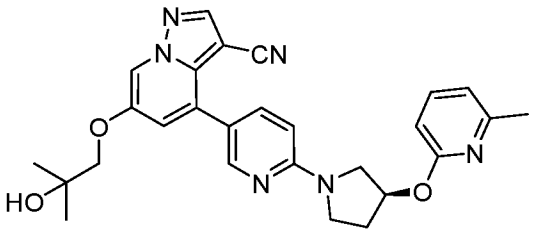
[001859] (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001860] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-((6-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. К смеси(S)-1-Boc-3-гидроксипирролидина (112,5 мг, 0,601 ммоль) и 2-хлор-6-метоксипиридина (86 мкл, 0,721 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 48,1 мг, 1,20 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% масс./масс., 48,1 мг, 1,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии, предполагая количественный выход. МС (apci) m/z = 195,1 (M-Boc).

[001861] Стадия 2: Получение(S)-2-метокси-6-(пирролидин-3-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил(S)-3-((6-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемое 176,8 мг, 0,601 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (81,6 мг, выход 70% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 195,1 (M+H).

[001862] Стадия 3: Получение(S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3 ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 57,2 мг, 0,175 ммоль) и(S)-2-метокси-6-(пирролидин-3-илокси)пиридина (71,5 мг, 0,368 ммоль) в DMA (3 мл) добавляли ТЭА (64 мкл, 0,472 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (56,6 мг, выход 65%). МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[001863] Пример 208



[001864] (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метилпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

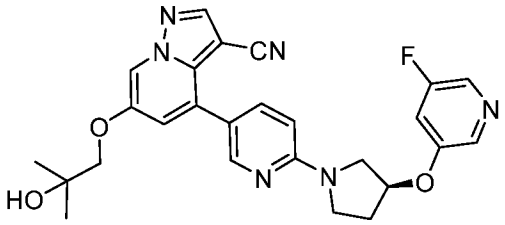
[001865] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. К смеси(S)-1-Boc-3-гидроксипирролидина (112,5 мг, 0,601 ммоль) и 2-хлор-6-метилпиридина (74 мкл, 0,669 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 44,6 мг, 1,11 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% масс./масс., 44,6 мг, 1,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 155 мг, 0,557 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 279,1 (M+H).

[001866] Стадия 2: Получение(S)-2-метил-6-(пирролидин-3-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил(S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемый 155 мг, 0,557 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (81,6 мг, выход 70% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 179,1 (M+H).

[001867] Стадия 3: Получение(S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метилпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3 ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 53,3 мг, 0,163 ммоль) и(S)-2-метил-6-(пирролидин-3-илокси)пиридина (69,9 мг, 0,392 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли ТЭА (111 мкл, 0,817 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

хроматографии на силикагеле 1-30% MeOH в EtOAc с 0,1-2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (60,8 мг, выход 76,8%) МС (apci) m/z = 485,2 (M+H)

[001868] Пример 209



[001869] (S)-4-(6-(3-((5-фторпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

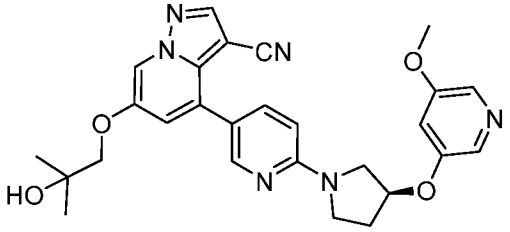
[001870] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-((5-фторпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. К смеси трет-бутил (R)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**интермедиат R14;** 301,5 мг, 1,136 ммоль) и 5-фторпиридин-3-ола (154,2 мг, 1,364 ммоль) в ДМФА (11 мл) добавляли карбонат калия (314,1 мг, 2,273 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 320.7 мг, 1,136 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

[001871] Стадия 2: Получение(S)-3-фтор-5-(пирролидин-3-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил(S)-3-((5-фторпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемое 320,7 мг, 1,136 ммоль) в 2,5 мл ДХМ добавляли ТФК (2,5 мл, 32,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (57,2 мг, выход 41% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 183,1 (M+H).

[001872] Стадия 3: Получение(S)-4-(6-(3 -((5-фторпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-

ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2 -метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 32,7 мг, 0,10 ммоль) и(S)-3-фтор-5-(пирролидин-3-илокси)пиридина (48,4 мг, 0,266 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли ТЭА (68 мкл, 0,501 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле 1-30% MeOH в EtOAc с 0,1-2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 47%) МС (apci) m/z = 489.2 (M+H).

[001873] Пример 210



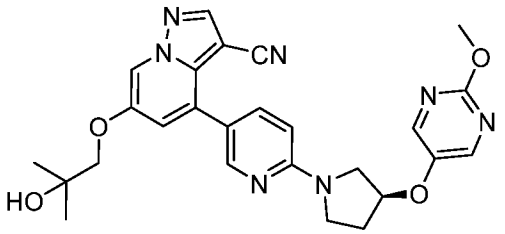
[001874] (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((5-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001875] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-((5-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. К смеси трет-бутил (R)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**интермедиат R14;** 301,6 мг, 1,137 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-ола (170,7 мг, 1,364 ммоль) в ДМФА (11 мл) добавляли карбонат калия (314 мг, 2,273 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 334.7 мг, 1,137 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 239,1 (фрагмент M-трет-Bu).

[001876] Стадия 2: Получение(S)-3-метокси-5-(пирролидин-3-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил(S)-3-((5-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемое 334,7 мг, 1,137 ммоль) в 2,5 мл ДХМ добавляли ТФК (2,5 мл, 32,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (59,4 мг, выход 26,9% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 195,1 (M+H).

[001877] Стадия 3: Получение ((S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((5-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 30 мг, 0,092 ммоль) и(S)-3-метокси-5-(пирролидин-3-илокси)пиридина (59,4 мг, 0,306 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли ТЭА (62 мкл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле 1-30% MeOH в EtOAc с 0,1-2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (32,6 мг, выход 71%) МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[001878] Пример 211



[001879] (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((2-метоксипиримидин-5-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001880] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-((2-метоксипиримидин-5-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. К смеси трет-бутил (R)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**интермедиат R14;** 374,0 мг, 1,410

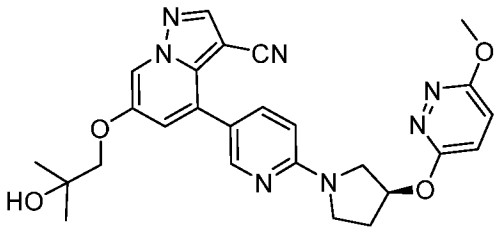
ммоль) и 2-метоксипиримидин-5-ола (213,3 мг, 1,692 ммоль) в ДМФА (14 мл) добавляли карбонат калия (390 мг, 2,819 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 60 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 416,4 мг, 1,410 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 196,1 (M-Boc).

[001881] Стадия 2: Получение(S)-2-метокси-5-(пирролидин-3-илокси)пиримидина. К раствору трет-бутил(S)-3-((2-метоксипиримидин-5-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемый 416,4 мг, 1,410 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (61,7 мг, выход 20% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 196,1 (M+H).

[001882] Стадия 3: Получение(S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((2-метоксипиримидин-5-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 31,7 мг, 0,097 ммоль) и(S)-2-метокси-5-(пирролидин-3-илокси)пиримидина (60,7 мг, 0,311 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли ТЭА (79 мкл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 60 часов. Реакционную смесь нагревали до 150 °C в течение 2 часов в микроволновом реакторе. Реакционную смесь нагревали до 150 °C в течение 8 часов в микроволновом реакторе. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95%

ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16,6 мг, выход 34%). МС (apci) m/z = 502,3 (M+H).

[001883] Пример 212



[001884] (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3 -((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

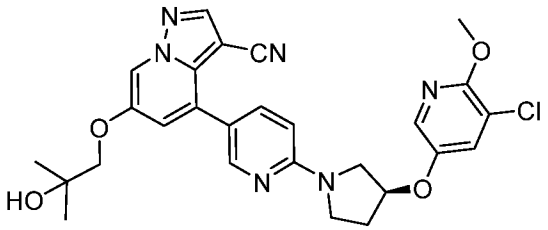
[001885] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. К смеси(S)-1-Boc-3-гидроксипирролидина (83,9 мг, 0,448 ммоль), 3-хлор-6-метоксипиридазина (77,7 мг, 0,538 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 35,8 мг, 0,896 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 60 часов при 80 °C. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% масс./масс., 35,8 мг, 0,896 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 132 мг, 0,448 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 295,1 (M+H).

[001886] Стадия 2: Получение(S)-3-метокси-6-(пирролидин-3-илокси)пиридазина. К раствору трет-бутил(S)-3-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемый 132 мг, 0,448 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили

над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (17,6 мг, выход 20,1% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3.

[001887] Стадия 3: Получение (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 22,4 мг, 0,069 ммоль) и (S)-3-метокси-6-(пирролидин-3-илокси)пиридазина (17,4 мг, 0,892 ммоль) в DMA (3 мл) добавляли ТЭА (46 мкл, 0,343 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при 100 °C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 150 °C в микроволновом реакторе. Реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 8 ч при 150 °C в микроволновом реакторе. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,3 мг, выход 18,3%). МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

[001888] Пример 213



[001889] (S)-4-(6-(3-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001890] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-3-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. К смеси трет-бутил (R)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**интермедиат R14;** 602,2 мг, 2,27

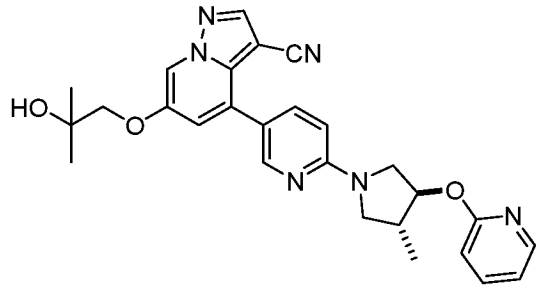
ммоль) и 3-хлор-5-гидрокси-2-метоксипиридина (301,8 мг, 1,891 ммоль) в ДМФА (22 мл) добавляли карбонат калия (522,8 мг, 3,783 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 60 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 621,7 мг, 1,891 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 229,1 (M-Boc).

[001891] Стадия 2: Получение(S)-3-хлор-2-метокси-5-(пирролидин-3-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил(S)-3-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемое 621,7 мг, 1,8891 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (140,6 мг, выход 32,5% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 229,10 (M+H).

[001892] Стадия 3: Получение(S)-4-(6-(3 -((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2 -гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 26,4 мг, 0,081 ммоль) и(S)-3-хлор-2-метокси-5-(пирролидин-3-илокси)пиридина (64,7 мг, 0,283 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли ТЭА (66 мкл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,

фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27,2 мг, выход 63%). МС (apci) m/z = 535,2 (M+H).

[001893] Пример 214



[001894] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((транс)-3-метил-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

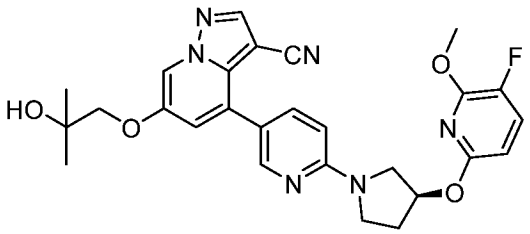
[001895] Стадия 1: Получение трет-бутил (транс)-3-метил-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата. К смеси трет-бутил(транс)-3-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (303,8 мг, 1,509 ммоль) и 2-фторпиридина (259 мкл, 3,019 ммоль) в DMA (7,5 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 120,7 мг, 3,019 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 420 мг, 1,509 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 279,1 (M+H).

[001896] Стадия 2: Получение 2 -(((транс)-4-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридина. К раствору трет-бутил (транс)-3-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (предполагаемое 420 мг, 1,509 ммоль) в 3 мл ДХМ добавляли ТФК (3 мл, 39,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (178,6 мг, выход 66% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 179,1 (M+H).

[001897] Стадия 3: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6 -((транс)-3-метил-4-

(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 35 мг, 0,107 ммоль) и 2-(((транс)-4-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридина (76,5 мг, 0,428 ммоль) в DMA (1,1 мл) добавляли ТЭА (145 мкл, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (38,2 мг, выход 73,5%). МС (apci) m/z = 485,2 (M+H).

[001898] Пример 215



[001899] (S)-4-(6-(3-((5-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001900] Стадия 1: Получение 3,6-дифтор-2-метоксипиридина. К раствору 2,3,6-трифторпиридина (1,00 мл, 11,27 ммоль) в MeOH (11 мл) добавляли метоксид натрия (30% раствор в MeOH, 2,5 мл), 13,5 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при 70 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Затем объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (257 мг, 16% выход) с достаточной чистотой для стадии 2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,90-7,84 (м, 1H), 6,75-6,72 (м, 1H), 3,92 (с, 3H).

[001901] Стадия 2: Получение трет-бутил(S)-3-((5-фтор-6-метоксипиридин-2-

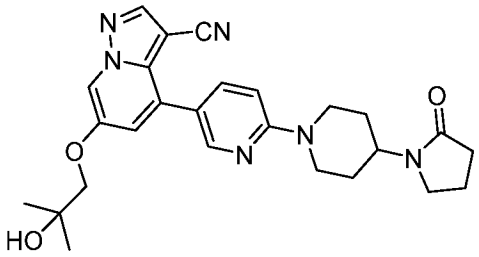
ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. Раствор(S)-1-Boc-3-гидроксипирролидина (255 мг, 1,362 ммоль) в 13,6 мл ДМФА добавляли 3,6-дифтор-2-метоксипиридин (256,9 мг, 1,77 ммоль) с последующим добавлением гидрида натрия (60 % масс./масс., 163,4 мг, 4,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 425 мг, 1,362 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

[001902] Стадия 3: Получение(S)-3-фтор-2-метокси-6-(пирролидин-3-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил(S)-3-((5-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемое 425 мг, 1,362 ммоль) в 3 мл ДХМ добавляли ТФК (3 мл, 39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (222,2 мг, выход 77% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 4. МС (apci) m/z = 213,1 (M+H).

[001903] Стадия 4: Получение(S)-4-(6-(3 -((5-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 35,2 мг, 0,108 ммоль) в DMA (1,1 мл) добавляли(S)-3-фтор-2-метокси-6-(пирролидин-3-илокси)пиридин (91,6 мг, 0,431 ммоль) с последующим добавлением ТЭА (145 мкл, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в

качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (44,8 мг, выход 80,1%). МС (apci) m/z = 519,2 (M+H).

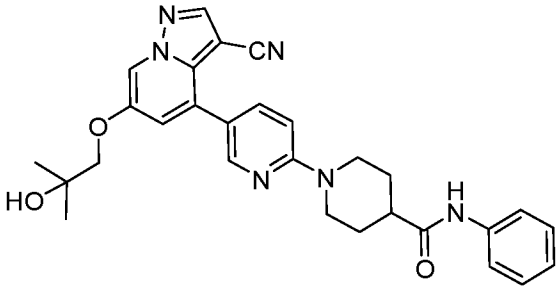
[001904] Пример 216



[001905] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин -3-карбонитрил

[001906] К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 29 мг, 0,09 ммоль) и 1-(4-пиперидинил)-2-пирролидинона (30 мг, 0,18 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли ТЭА (61 мкл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли дополнительное количество 1-(4-пиперидинил)-2-пирролидинона (30 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 16 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (14,1 мг, выход 33%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001907] Пример 217



[001908] 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-фенилпиперидин-4-карбоксамид

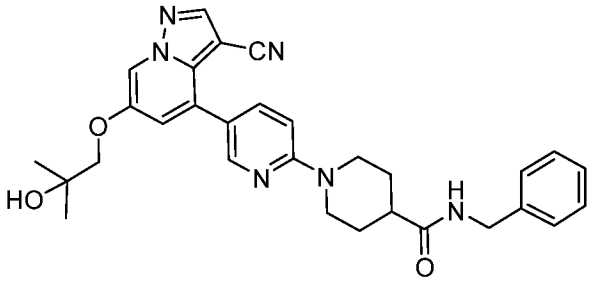
[001909] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата. В смесь Boc-Inp-OH (253 мг, 1,10 ммоль), HATU (504 мг, 1,33 ммоль) и анилина (111 мкл, 1,22 ммоль) в ДХМ (11 мл) добавляли DIEA (385 мкл, 2,21 ммоль), а затем перемешивали в течение 12 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 338 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 205,1 (M-Boc).

[001910] Стадия 2: Получение N-фенилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору трет-бутил-4-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемо 338 мг, 1,104 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (67 мг, выход 30% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 205,1 (M+H).

[001911] Стадия 3: Получение 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-фенилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 28 мг, 0,09 ммоль) и N-фенилпиперидин-4-карбоксамида (66 мг, 0,32 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли ТЭА (59 мкл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли дополнительное количество ТЭА (59 мкл, 0,43 ммоль) и реакционную смесь

перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 47%). МС (apci) m/z = 511,2 (M+H).

[001912] Пример 218



[001913] N-бензил-1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид

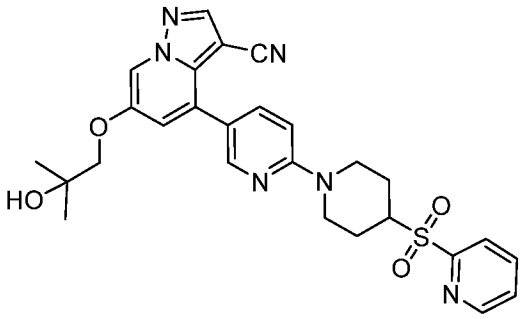
[001914] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(бензилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата. В смесь Boc-Inp-OH (250 мг, 1,09 ммоль), HATU (498 мг, 1,31 ммоль) и бензиламина (131 мкл, 1,20 ммоль) в ДХМ (11 мл) добавляли DIEA (380 мкл, 2,18 ммоль), а затем перемешивали в течение 60 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 347 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 219,1 (M-Boc).

[001915] Стадия 2: Получение N-бензилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору трет-бутил 4-(бензилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 347 мг, 1,09 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке

соединение (33 мг, выход 14% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 219,2 (M+H).

[001916] Стадия 3: Получение N-бензил-1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ила)пиперидин-4-карбоксамида. Краствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 19 мг, 0,06 ммоль) и N-бензилпиперидин-4-карбоксамида (33 мг, 0,15 ммоль) в DMA (0,3 мл) добавлялиТЭА (40 мкл, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли дополнительное количество ТЭА (40 мкл, 0,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 63%). МС (apci) m/z = 525,2 (M+H).

[001917] **Пример 219**



[001918] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[001919] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(пиридин-2-илтио)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-меркаптопиперидин-1-карбоксилата (205 мг, 0,94 ммоль) и 2-йодпиридина (263 мг, 1,28 ммоль) в ДМФА (3,8 мл) добавляли карбонат калия (521 мг, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 70 °C. Реакционную смесь

нагревали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (106,2 мг, 361 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 295,2 (M+H).

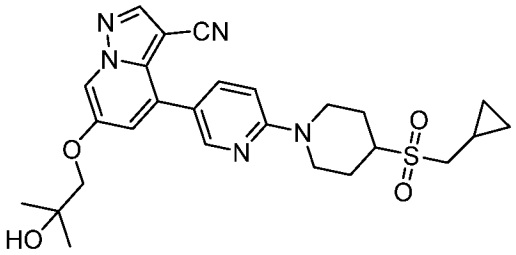
[001920] Стадия 2: Получение трет-бутил-4-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-1-карбоксилата. Трет-бутил-4-(пиридин-2-илтио)пиперидин-1-карбоксилат (106 мг, 0,36 ммоль) и 3-хлорбензопероксовую кислоту (187 мг, 1,08 ммоль) объединяли в ДХМ (3,6 мл) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 118 мг) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 227,1 (M-Boc).

[001921] Стадия 3: Получение 2-(пиперидин-4-илсульфонил)пиридина. К раствору трет-бутил-4-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемый 118 мг, 0,36 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении *с* получением указанного в заголовке соединения (47 мг, выход 57% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 4. МС (apci) m/z = 227,1 (M+H).

[001922] Стадия 4: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 27 мг, 0,08 ммоль) и 2-(пиперидин-4-илсульфонил)пиридина (57 мг, 0,25 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли ТЭА (57 мкл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 60 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали

водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 46%). МС (apci) m/z = 533,2 (M+H).

[001923] Пример 220



[001924] 4-(6-(4-((циклопропилметил) сульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001925] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((циклопропилметил) тио)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил 4-меркаптопиперидин-1-карбоксилата (222 мг, 1,02 ммоль) и (бромметил)циклопропана (184 мг, 1,36 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли карбонат калия (566 мг, 4,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 60 ч при 70 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (256 мг, выход 92%) с достаточной чистотой для следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,81-3,77 (м, 2H), 2,92-2,86 (м, 2H), 2,48-2,47 (д, 2H), 1,89-1,85 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,33-1,23 (м, 2H), 0,93-0,89 (м, 1H), 0,51-0,47 (м, 2H), 0,19-0,16 (м, 2H).

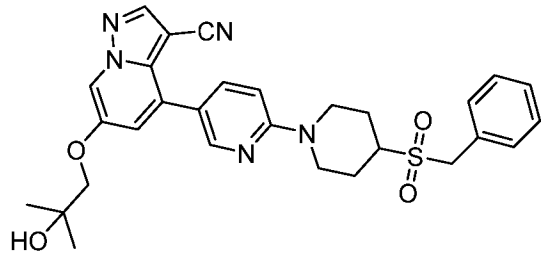
[001926] Стадия 2: Получение трет-бутил-4-((циклопропилметил) сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата. Трет-бутил-4-((циклопропилметил) тио)пиперидин-1-карбоксилат (256 мг, 0,94 ммоль) и 3-хлорбензопероксойную кислоту (187 мг, 1,08 ммоль) объединяли в ДХМ (9,5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле (0-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 286 мг) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 204,1 (M-Boc).

[001927] Стадия 3: Получение 4 -((циклопропилметил) сульфонил)пиперидина. К раствору трет-бутил 4-((циклопропилметил) сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемый 286 мг, 0,94 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении *с* получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 31% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 4. МС (apci) m/z = 204,1 (M+H).

[001928] Стадия 4: Получение 4-(6-(4-((циклопропилметил) сульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 28,1 мг, 0,08 ммоль) и 4-((циклопропилметил)сульфонил)пиперидина (53 мг, 0,26 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли ТЭА (44 мкл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 60 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) и фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 48%). МС (apci) m/z = 510,2 (M+H).

[001929] Пример 221



[001930] 4-(6-(4-(бензилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001931] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(бензилтио)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-меркаптопиперидин-1-карбоксилата (211 мг, 0,97 ммоль) и бензилбромида (200 мг, 1,17 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) добавляли карбонат калия (537 мг, 3,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 60 ч при 70 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (1-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, выход 97%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 208,1 (M-Boc).

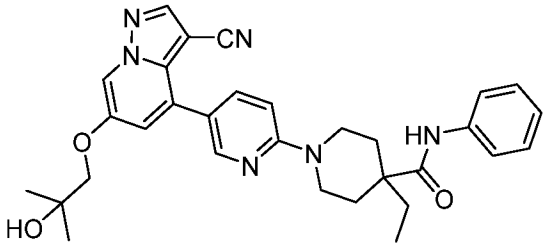
[001932] Стадия 2: Получение трет-бутил-4-(бензилсульфонил)пиперидин-1-карбоксилата. Трет-бутил-4-(бензилтио)пиперидин-1-карбоксилат (290 мг, 0,94 ммоль) и 3-хлорбензопероксовую кислоту (489 мг, 1,08 ммоль) объединяли в ДХМ (9,5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 320 мг) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 240,1 (M-Boc).

[001933] Стадия 3: Получение 4-(бензилсульфонил)пиперидина. К раствору трет-бутил 4-(бензилсульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 320 мг, 0,94 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$.

Органические экстракты упаривали при пониженном давлении *с* получением указанного в заголовке соединения (138 мг, выход 61% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 4. МС (apci) m/z = 240,1 (M+H).

[001934] Стадия 4: Получение 4-(6-(4-(бензилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 24 мг, 0,074 ммоль) и 4-(бензилсульфонил)пиперидина (53 мг, 0,22 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли ТЭА (50 мкл, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 76 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 57%). МС (apci) m/z = 546,2 (M+H).

[001935] Пример 222



[001936] 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-фенилпиперидин- 4-карбоксамид

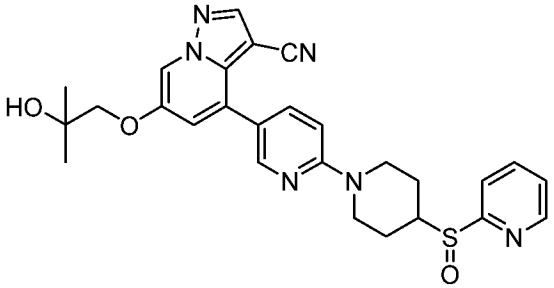
[001937] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-этил-4-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата. Смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (270 мг, 1,05 ммоль), HATU (478 мг, 1,26 ммоль) и анилина (105 мкл, 1,15 ммоль) в ДМФА (3,9 мл) добавляли DIEA (365 мкл, 2,1 ммоль), а затем перемешивали в течение 60 ч при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь

разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 348 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 233,2 (M-Boc).

[001938] Стадия 2: Получение 4-этил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору трет-бутил 4-этил-4-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 348 мг, 1,05 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (162 мг, выход 67% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 233,1 (M+H).

[001939] Стадия 3: Получение 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 20 мг, 0,06 ммоль) и 4-этил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамида (42 мг, 0,18 ммоль) в DMA (0,24 мл) добавляли ТЭА (41 мкл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток повторно очищали с использованием хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 82%). МС (apci) m/z = 539,3 (M+H).

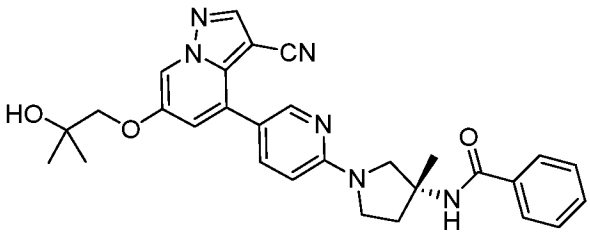
[001940] Пример 223



[001941] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илсульфинил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[001942] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илтио)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P54**, 27 мг, 0,054 ммоль) и 3-хлорпероксибензойную кислоту (93 мг, 0,54 ммоль) объединяли в EtOH (270 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (13,9 мг, выход 50%). МС (apci) m/z = 517,2 (M+H).

[001943] Пример 224



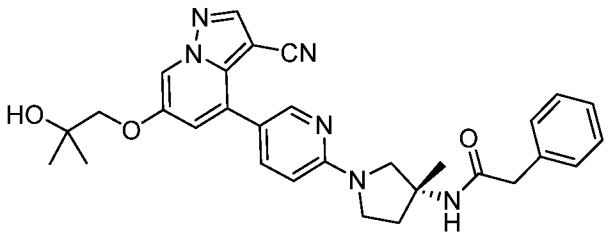
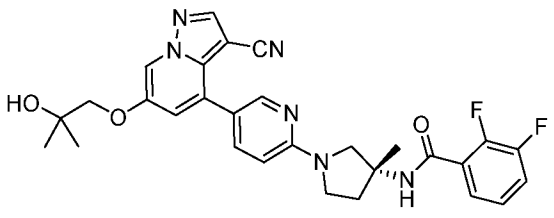
[001944] (R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)бензамид.

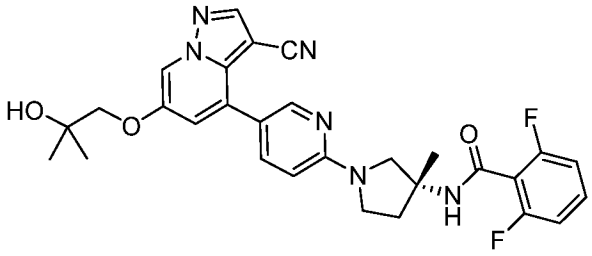
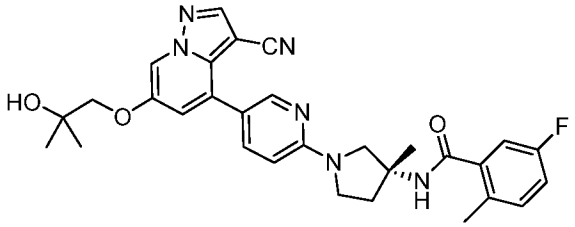
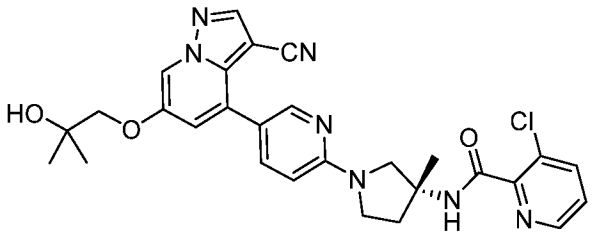
[001945] В смесь бис (2,2,2-трифторацетат) (R)-4-(6-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P49**; 40 мг, 0,098 ммоль), HATU (75 мг, 0,20 ммоль) и бензойной кислоты (24 мг, 0,20 ммоль) в ACN (600 мкл) добавляли DIEA (86 мкл, 0,49

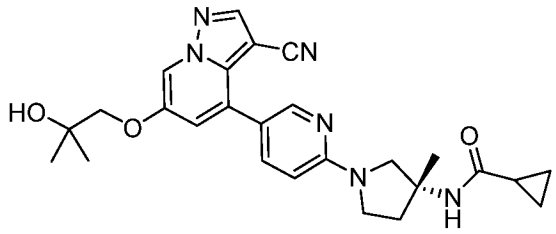
ммоль), а затем перемешивали в течение 12 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли смесью 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 46%). МС (apci) m/z = 511,3 (M+H).

[001946] Соединения из Таблицы JJ получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 224,** заменяя бензойную кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

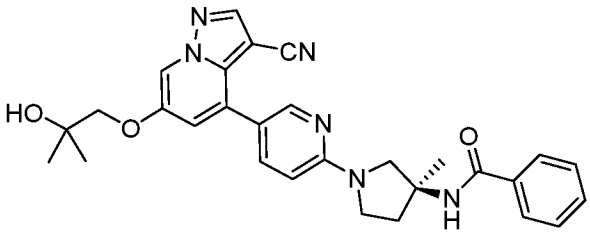
Таблица JJ

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**ЖХМС m/z**
225		(R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-2-фенилацетамид	525,3 (M+H).
226		(R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3	547,3 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		метилпирролидин-3-ил)-2,3-дифторбензамид	
227		(R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-2,6-дифторбензамид	547,3 (M+H)
228		(R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-5-фтор-2-метилбензамид	543,3 (M+H)
229		(R)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)пиколинамид	546,3 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
230		(R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид	475,3 (M+H)

[001947] Пример 231

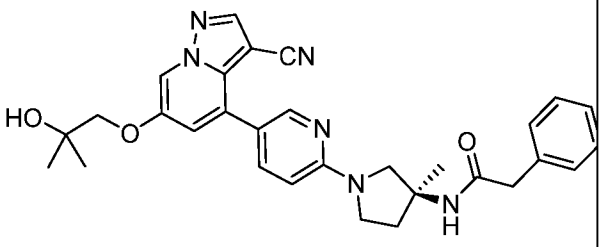
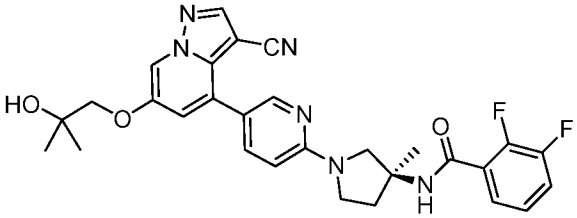
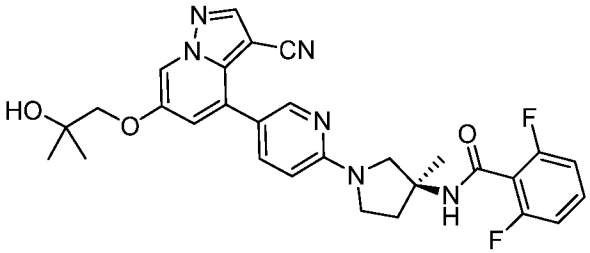


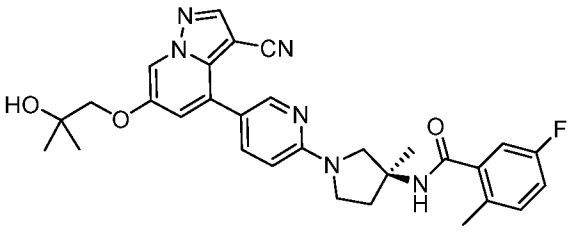
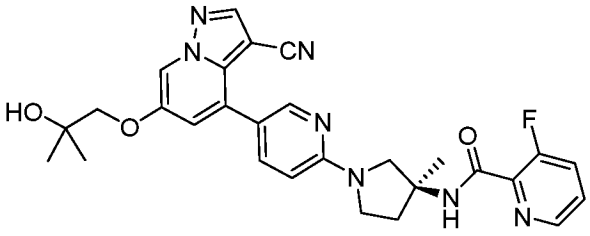
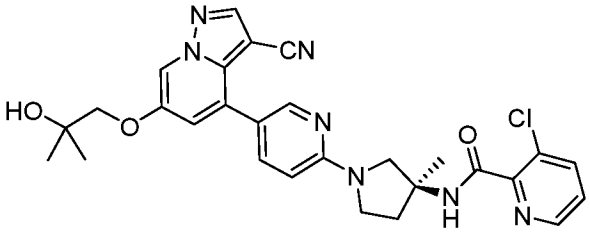
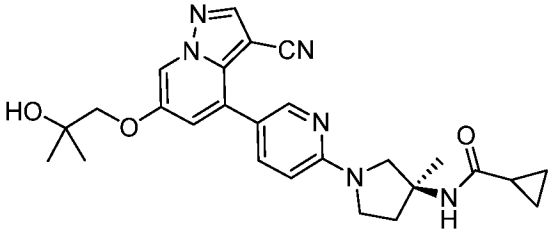
[001948] (S)-N (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)бензамид

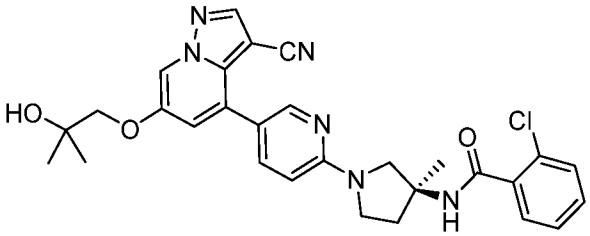
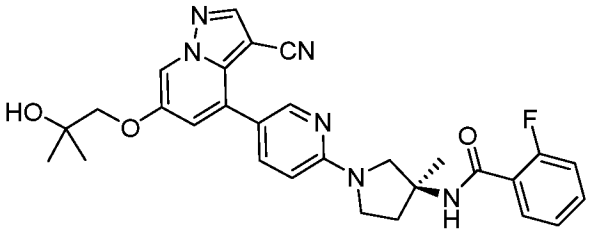
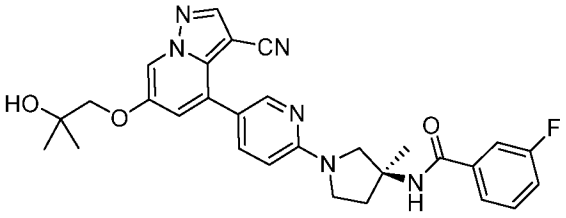
[001949] В смесь бис(2,2,2-трифторацетат) (S)-4-(6-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P50**; 30 мг, 0,047 ммоль), HATU (56 мг, 0,15 ммоль) и бензойной кислоты (18 мг, 0,15 ммоль) в ACN (600 мкл) добавляли DIEA (64 мкл, 0,37 ммоль), а затем перемешивали в течение 12 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли смесью 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 51%). МС (apci) m/z = 511,3 (M+H).

[001950] Соединения из Таблицы KK получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 231,**заменяя бензойную кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

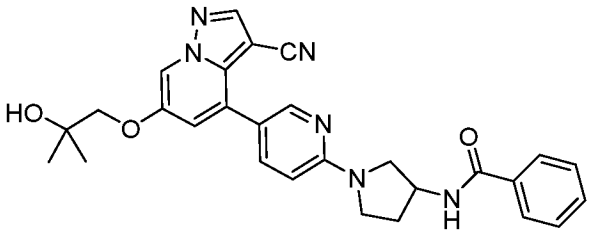
Таблица KK

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
232		1,5-a(S)-N (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло [1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-2-фенилацетамид	525,3 (M+H)
233		(S)-N(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло [1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-2,3-дифторбензамид	547,3 (M+H)
234		(S)-N (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло [1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-2,6-дифторбензамид	547,2 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
235		(S)-N(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-5-фтор-2-метилбензамид	543,3 (M+H)
236		(S)-N(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-3-фторпиколинамид	530,2 (M+H)
237		(S)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)пиколинамид	546,2 (M+H)
238		(S)-N (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид	475,3 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
239		(S)-2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)бензамид	545,2 (M+H)
240		(S)-N (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-2-фторбензамид	529,3 (M+H)
241		(S)-N(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3 метилпирролидин-3-ил)-3-фторбензамид	529,2 (M+H)

[001951] **Пример 242**



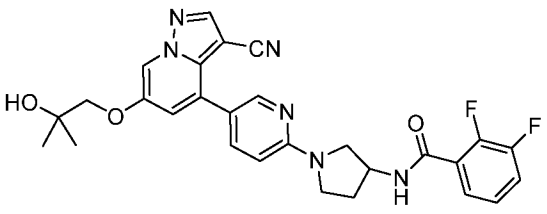
[001952] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)бензамид

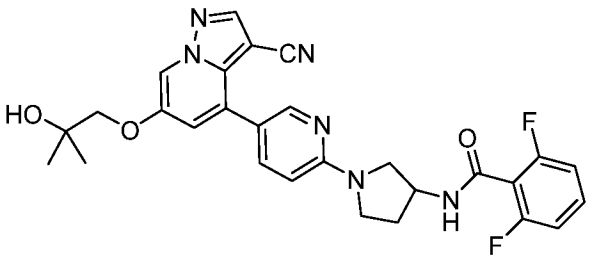
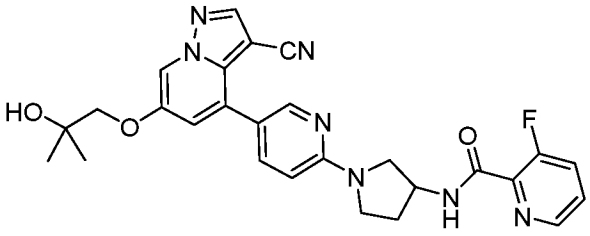
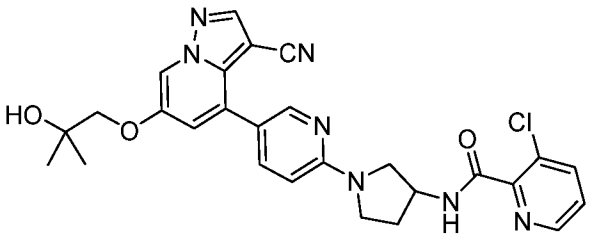
[001953] В смесь бис (2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-3-

ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P51**; 40 мг, 0,064 ммоль), HATU (78 мг, 0,20 ммоль) и бензойной кислоты (25 мг, 0,20 ммоль) в ACN (600 мкл) добавляли DIEA (89 мкл, 0,51 ммоль), а затем перемешивали в течение 12 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли смесью 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 47%). МС (apci) m/z = 497,2 (M+H).

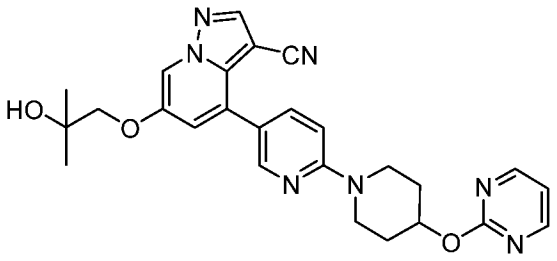
[001954] Соединения из Таблицы LL получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 242,**заменяя бензойную кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица LL

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**ЖХМС m/z**
243		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-2,3-дифторбензамид	533,2 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
244		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-2,6-дифторбензамид	533,2 (M+H)
245		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-фторпиколинамид	516,3 (M+H)
246		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)пиколинамид	532,2 (M+H)

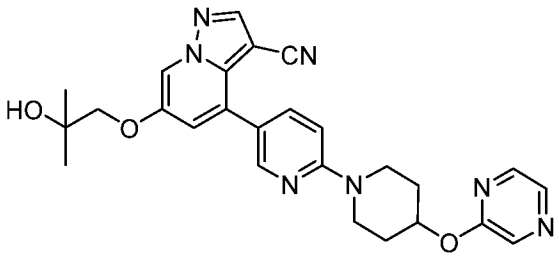
[001955] Пример 247



[001956] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиримидин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[001957] К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 40 мг, 0,123 ммоль) в DMA (1,2 мл) добавляли 2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин (242 мг, 0,135 ммоль) с последующим добавлением ТЭА (33,5 мкл, 0,245 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали в течение ночи при 90 °C. Затем добавляли дополнительное количество 2-(пиперидин-4-илокси)пиримидина (242 мг, 0,135 ммоль) и ТЭА (33,5 мкл, 0,245 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов при 110 °C, а затем температуру реакции понижали до 90 °C, при которой реакционную смесь перемешивали в течение 60 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органические экстракты промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смест очищали хроматографией на силикагеле (40-99% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (20,8 мг, выход 35%). МС (apci) m/z = 486,2 (M+H).

[001958] **Пример 248**

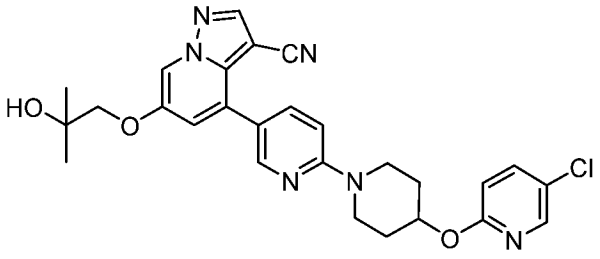


[001959] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиразин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[001960] К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 25 мг, 0,077 ммоль) в DMA (38 мл) добавляли 2-(пиперидин-4-илокси)пиразин (13,7 мг, 0,077 ммоль), а затем ТЭА (21 мкл, 0,153 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали в течение 60 часов при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ, органические экстракты промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, а затем водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 1 мл ДХМ и очищали хроматографией на силикагеле (40-99% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве

градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (12,3 мг, выход 33,1%). МС (apci) m/z = 486,2 (M+H).

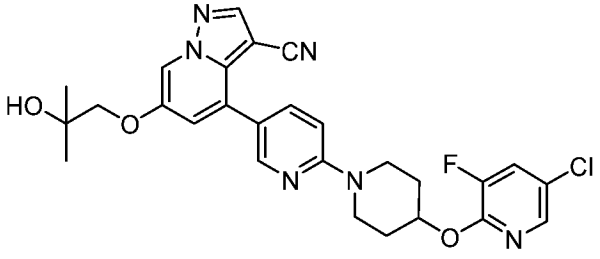
[001961] Пример 249



[001962] 4-(6-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001963] К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 51,1 мг, 0,157 ммоль) в DMA (78 мл) добавляли 5-хлор-2-(пиперидин-4-илокси)пиридин (40 мг, 0,188 ммоль) с последующим добавлением ТЭА (43 мкл, 0,313 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ, органические экстракты промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, а затем водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (40-75% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (16,1 мг, выход 20%). МС (apci) m/z = 519,2 (M+H).

[001964] Пример 250



[001965] 4-(6-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

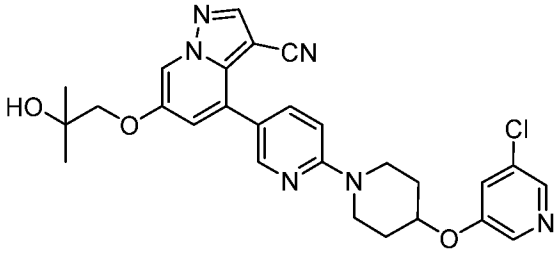
[001966] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидрокси-1-

пиперидинкарбоксилата (135 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (2,2 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 113 мг, 2,825 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, а затем добавляли 5-хлор-2,3-дифторпиридин (100 мг, 0,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_{3(водн.)}$, а затем водой. Затем объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход 222 мг, 0,671% выход) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

[001967] Стадия 2: Получение 5-хлор-3-фтор-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил-4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемо 222 мг, 0,671 ммоль) в 3,4 мл ДХМ добавляли ТФК (3,4 мл, 43,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в ДХМ (1 мл). Раствор очищали хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, выход 36%) с достаточной степенью чистоты для стадии 3. МС (apci) m/z = 231,1 (M+H).

[001968] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 25 мг, 0,77 ммоль) и 5-хлор-3-фтор-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина (35 мг, 0,153 ммоль) в DMA (0,4 мл) добавляли ТЭА (52 мкл, 0,383 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_{3(водн.)}$, а затем водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (25-99% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (8,2 мг, 20% выход). МС (apci) m/z = 357,1 (M+H).

[001969] Пример 251



[001970] 4-(6-(4-((5-хлорпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

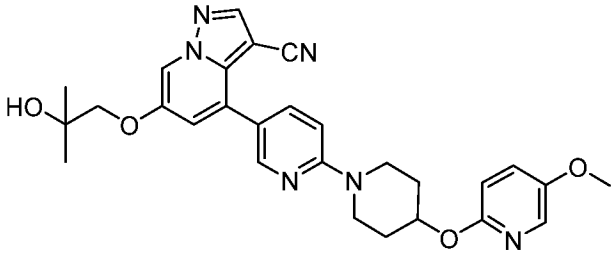
[001971] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-хлорпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 5-хлор-3-пиридинола (1,018 г, 0,786 ммоль) и трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,582 мг, 0,786 ммоль) в ТГФ добавляли PPh_3 (227 мг, 0,864 ммоль), затем продували $Ar_{(г)}$ в течение 5 мин. При перемешивании при температуре окружающей среды в смесь медленно добавляли DIAD (186 мкл, 0,959 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 70 °C, а затем давали ей остыть до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $Na_2CO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, редполагаемый количественный выход).МС (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

[001972] Стадия 2: Получение дигидрохлорид 3-хлор-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил 4 -((5-хлорпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (264 мг, 0,844 ммоль) в 4,2 мл ДХМ добавляли ТФК (4,2 мл, 54,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в MeOH, а затем к нему добавляли 4 н. HCl в диоксане (5 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.МС (apci) m/z = 213,1 (M+H).

[001973] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-((5-хлорпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 40 мг, 0,123 ммоль) и дигидрохлорид 3-хлор-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина (35 мг, 0,123 ммоль) в DMA (0,6 мл) добавляли ТЭА (84 мкл, 0,613 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в

течение ночи при 105 °C. Реакцию проводили при 90 °C в течение 60 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Затем органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (8.1 мг, выход 13%). МС (apci) m/z = 519,20 (M+H).

[001974] Пример 252



[001975] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

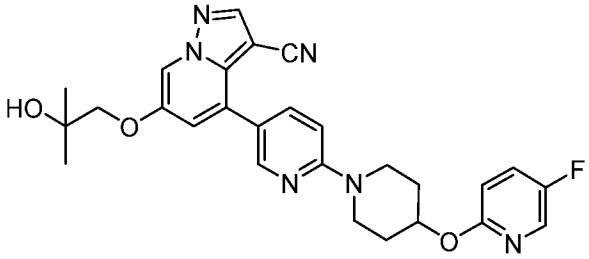
[001976] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (158 мг, 0,787 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 38 мг, 0,944 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 2-фтор-5-метоксипиридин (100 мг, 0,787 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. Реакционную смесь нагревали до 70 °C в течение еще одной ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли дополнительное количество трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (316 мг, 1,574 ммоль) и гидрид натрия (60% масс./масс., 76 мг, 1,888 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при 70 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли ДХМ ,и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с

получением указанного в заголовке соединения (243 мг, предполагаемый количественный выход).МС (apci) m/z = 253,1 (М-трет-Bu).

[001977] Стадия 2: Получение дигидрохлорид 5-метокси-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил 4 -((5-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемый 243 мг, 0,786 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в МеОН, а затем к нему добавляли 4 н. HCl в диоксане (4 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (221 мг, 100% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001978] Стадия 3: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 25 мг, 0,077 ммоль) и дигидрохлорид 5-метокси-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина (43 мг, 0,153 ммоль) в DMA (0,4 мл) добавляли ТЭА (52 мкл, 0,383 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (4,3 мг, выход 11%). МС (apci) m/z = 515,30 (M+H).^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8,34 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,69-7,72 (м, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,68 (м, 1H), 5,20-5,26 (м, 1H) 4,03-4,08 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,50-3,56 (м, 2H), 2,09-2,14 (м, 2H), 2,04 (с, 1H), 1,82-1,89 (м, 2H), 1,40 (с, 6H).

[001979] Пример 253



[001980] 4-(6-(4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

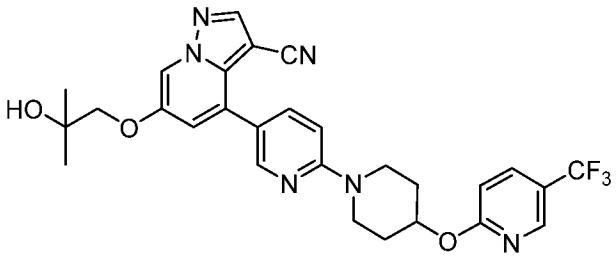
[001981] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (175 мг, 0,869 ммоль) в ДМФА (2,9 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 41,7 мг, 1,043 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли 2,5-дифторпиридин (100 мг, 0,869 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. Реакционную смесь нагревали до 70 °C в течение еще одной ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли дополнительное количество трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (316 мг, 1,574 ммоль) и гидрид натрия (60% масс./масс., 76 мг, 1,888 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 70 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли ДХМ ,и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (257,5 мг, предполагаемый количественный выход). МС (apci) m/z = 197,10 (M-Boc).

[001982] Стадия 2: Получение дигидрохлорид 5-метокси-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил 4 -((5-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемый 257,5 мг, 0,869 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли 4 н. HCl в диоксане (4 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (202 мг, выход 100%) с достаточной чистотой для стадии 3, МС (apci) m/z = 197,10 (M+H).

[001983] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-

метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р42**; 35 мг, 0,107 ммоль) и дигидрохлорид 5-метокси-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина (87 мг, 0,322 ммоль) в DMA (0,4 мл) добавляли ТЭА (117 мкл, 0,858 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 105 °С. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (7.7 мг, выход 14%). МС (apci) m/z = 503,20 (M+H).

[001984] Пример 254

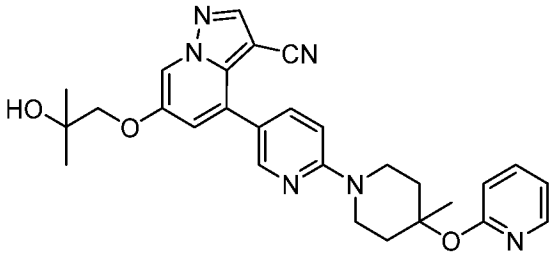


[001985] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[001986] К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р42**; 35 мг, 0,107 ммоль) и дигидрохлорид 2-(пиперидин-4-илокси)-5-(трифторметил)пиридина (79 мг, 0,322 ммоль) в DMA (0,4 мл) добавляли ТЭА (117 мкл, 0,858 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 105 °С. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным

$NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (14,6 мг, выход 25%). МС (apci) m/z = 553,20 (M+H).

[001987] Пример 255



[001988] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-метил-4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

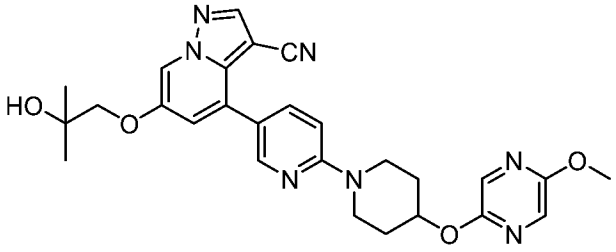
[001989] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-метил-4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (266 мг, 1,24 ммоль) в ДМФА (2,6 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс., 91 мг, 2,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут при температуры окружающей среды. Затем добавляли 2-фторпиридин (100 мг, 1,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый количественный выход, 301 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 293,3 (M+H).

[001990] Стадия 2: Получение дигидрохлорид 2 -((4-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридина. К раствору трет-бутил-4-метил-4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемый 301 мг, 1,03 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в MeOH, а затем к нему добавляли 4 н. HCl в диоксане (4 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения в виде дигидрохлорида (221 мг, выход 100%) с достаточной чистотой для стадии 3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, d^6-ДМСО) δ 8,12 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,84 (д, 1H), 3,26 (м, 4H), 2,74 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,64 (с, 3H).

[001991] Стадия 3: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-метил-4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 25 мг, 0,077 ммоль) и дигидрохлорид 2-((4-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридина(44 мг, 0,17 ммоль) в DMA (0,3 мл) добавляли ТЭА (84 мкл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, выход 15%). (400 МГц, CDCl3) δ 8,32 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,83 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 4,08 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,36 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).

[001992] Пример 256



[001993] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиразин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[001994] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-метоксипиразин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (278

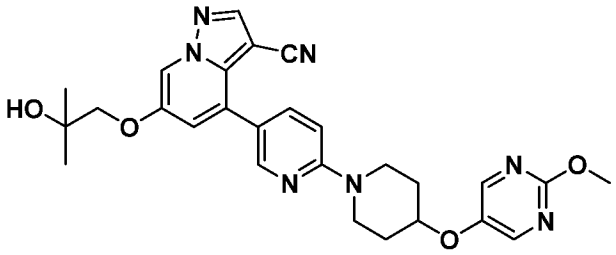
мг, 1,38 ммоль) в ДМФА (1,7 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 61 мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут при температуры окружающей среды. Затем добавляли 2-хлор-5-метоксипиразин (100 мг, 0,692 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый количественный выход, 214 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 210,1 (M-Boc).

[001995] Стадия 2: Получение дигидрохлорид 2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиразина. К раствору трет-бутил 4 -((5-метоксипиразин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемый 214 мг, 0,692 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в MeOH и добавляли 4 н HCl в диоксане (4 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (61,3 мг, выход 21,7%) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[001996] Стадия 3: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиразин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 32 мг, 0,098 ммоль) и дигидрохлорид 2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиразина(61 мг, 0,216 ммоль) в DMA (0,3 мл) добавляли ТЭА (107 мкл, 0,784 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в

качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (16,7 мг, выход 33%). МС (apci) m/z = 516,25 (M+H).

[001997] Пример 257



[001998] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((2-метоксипиримидин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

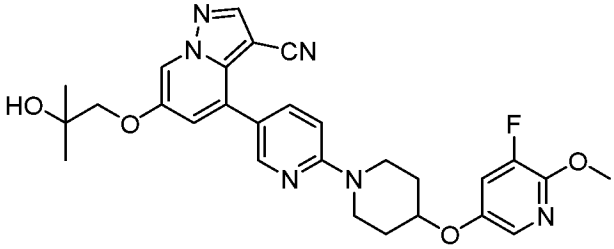
[001999] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-((2-метоксипиримидин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил 4 -((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (222 мг, 0,793 ммоль) и 2-метоксипиримидин-5-ола (100 мг, 0,793 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли карбонат калия (219 мг, 1,59 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 245 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 254,1 (M-трет-bu).

[002000] Стадия 2: Получение дигидрохлорид 2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиримидина. К раствору трет-бутил 4 -((2-метоксипиримидин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 245 мг, 0,793 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток добавляли 4 н. HCl в диоксане (4 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде

дигидрохлорида (166 мг, выход 74,2%) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 210,2 (M+H).

[002001] Стадия 3: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((2-метоксипиримидин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 31 мг, 0,096 ммоль), дигидрохлорид 2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиримидина (81 мг, 0,287 ммоль) в DMA (0,3 мл) добавляли ТЭА (105 мкл, 0,765 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (9.6 мг, выход 20%).

[002002] Пример 258



[002003] 4-(6-(4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

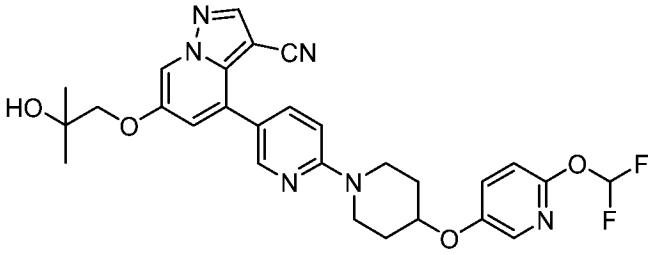
[002004] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил 4 -((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (197 мг, 0,706 ммоль) и 5-фтор-6-метоксипиридин-3-ола (101 мг, 0,706 ммоль) в ДМФА (1,8 мл) и добавляли карбонат калия (195 мг, 1,41 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при 95 °C.

После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 230 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 227,1 (M-Boc).

[002005] Стадия 2: Получение 3-фтор-2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил 4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемый 230 мг, 0,706 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, выход 54% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 227,10 (M+H).

[002006] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2 -метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 33 мг, 0,102 ммоль) и 3-фтор-2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина (86 мг, 0,380 ммоль) в DMA (0,3 мл) добавляли ТЭА (97 мкл, 0,712 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (36 мг, выход 67%). МС (apci) m/z = 533,20 (M+H).

[002007] Пример 259



[002008] 4-(6-(4-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

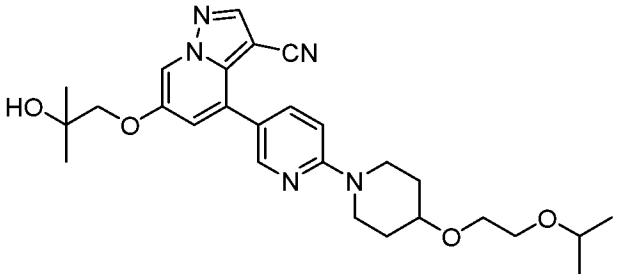
[002009] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил 4 -((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (133 мг, 0,475 ммоль) и 6-(дифторметокси)пиридин-3-ола (76,5 мг, 0,475 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) добавляли карбонат калия (197 мг, 1,42 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 164 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 245,10 (M-Boc).

[002010] Стадия 2: Получение 2-(дифторметокси)-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил 4-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 164 мг, 0,706 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, выход 53% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 245,10 (M+H).

[002011] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 31 мг, 0,095 ммоль) и 2-(дифторметокси)-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина (61 мг, 0,25 ммоль) в DMA (0,32 мл) добавляли ТЭА (65 мкл, 0,477 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды

реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 41%). МС (apci) m/z = 551,20 (M+H).

[002012] Пример 260



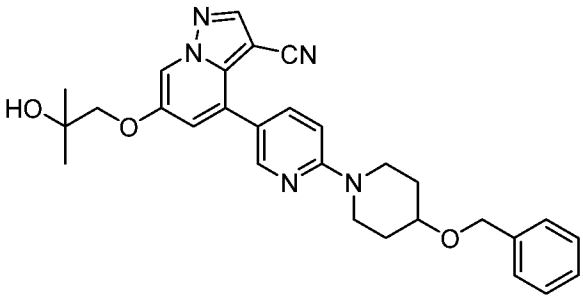
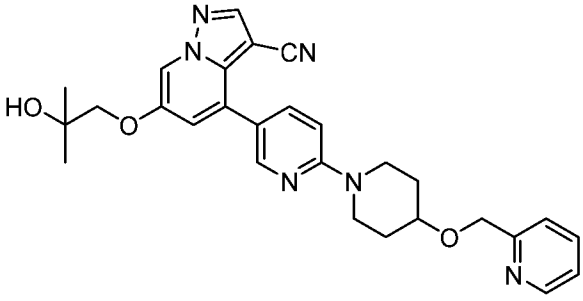
[002013] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(2-изопропоксиэтокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

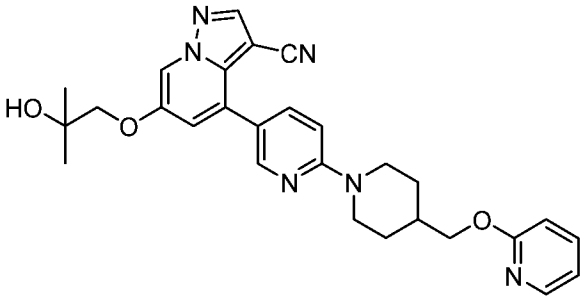
[002014] К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 35 мг, 0,106 ммоль) и HCl 4-[2-(пропан-2-илокси)этокси]пиперидина (71 мг, 0,319 ммоль) в DMA (0,35 мл) добавляли ТЭА (102 мкл, 0,744 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в

заголовке соединения (52,5 мг, выход 66%). МС (apci) m/z = 494,20 (M+H).

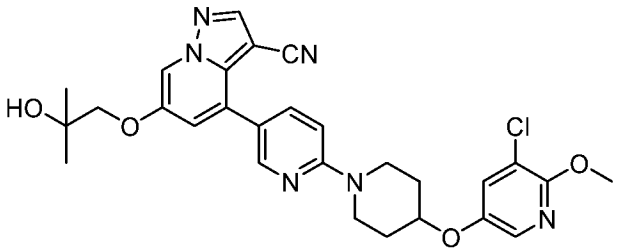
[002015] Соединения из таблицы ММ получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 260**, заменяя HCl 4-[2-(пропан-2-илокси)этокси]пиперидин соответствующим пиперидиновым нуклеофилом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица ММ

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
261		4-(6-(4-(бензилокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	498,20 (M+H)
262		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил	499,20 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
263		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((пиридин-2-илокси)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	499,20 (M+H)

[002016] Пример 264



[002017] 4-(6-(4-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

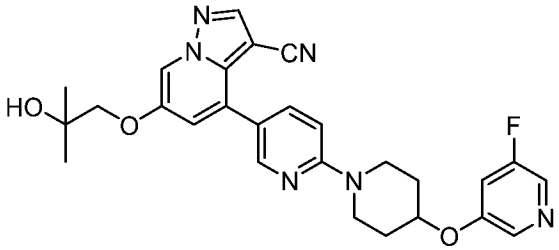
[002018] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил 4 -((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (186 мг, 0,664 ммоль) и 5-хлор-6-метоксипиридин-3-ола (106 мг, 0,664 ммоль) в ДМФА (1,7 мл) добавляли карбонат калия (275 мг, 1,99 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 228 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 243,10 (M-Boc).

[002019] Стадия 2: Получение 3-хлор-2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К

раствору трет-бутил 4 -((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 228 мг, 0,664 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, выход 40% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 243,10 (M+H).

[002020] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 26 мг, 0,079 ммоль) и 3-хлор-2-метокси-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина (82 мг, 0,338 ммоль) в DMA (0,26 мл) добавляли ТЭА (76 мкл, 0,553 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 28%). МС (apci) m/z = 549,15 (M+H).

[002021] Пример 265



[002022] 4-(6-(4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

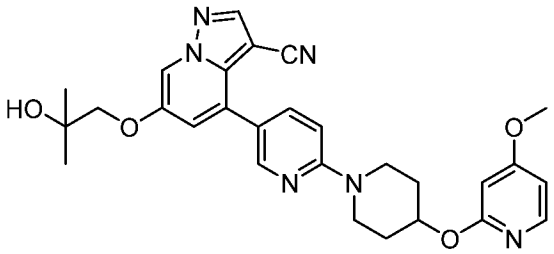
[002023] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-фторпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил 4 -((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (257 мг, 0,920 ммоль) и 3-фтор-5-гидроксипиридина (104 мг, 0,920 ммоль) в ДМФА (2,3

мл) добавляли карбонат калия (381 мг, 2,76 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 105 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 273 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 297,2 (M+H).

[002024] Стадия 2: Получение 3-фтор-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил 4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемый 273 мг, 0,920 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH 4 OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (89 мг, выход 49% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 197,10 (M+H).

[002025] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 25,5 мг, 0,078 ммоль) и 3-фтор-5-(пиперидин-4-илокси)пиридина (15,3 мг, 0,781 ммоль) в DMA (0,26 мл) добавляли ТЭА (75 мкл, 0,547 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 31%). МС (apci) m/z = 503,25 (M+H).

[002026] Пример 266



[002027] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((4-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

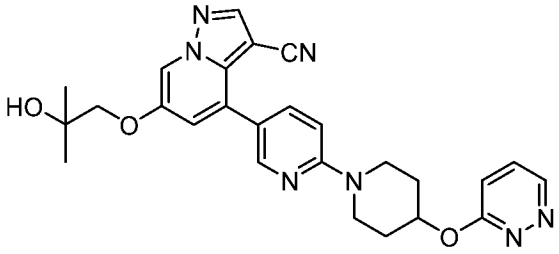
[002028] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((4-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (146 мг, 0,725 ммоль) в ДМФА (2,4 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 37,7 мг, 0,943 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 2-хлор-4-метоксипиридин (104 мг, 0,725 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 92 часов при 95 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый количественный выход, 224 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 309,1 (M+H).

[002029] Стадия 2: Получение 4-метокси-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил 4-((4-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемо 224 мг, 0,725 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в ДХМ и раствор очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, выход 36% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 209,1 (M+H).

[002030] Стадия 3: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((4-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 25 мг, 0,077 ммоль) и 4-метокси-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина (16 мг, 0,077 ммоль) в DMA (0,3 мл) добавляли ТЭА (73 мкл, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи

при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (16,7 мг, выход 33%). МС (apci) m/z = 515,20 (M+H).

[002031] Пример 267



[002032] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридазин-3-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

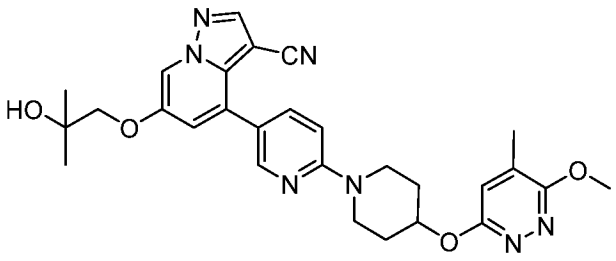
[002033] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(пиридазин-3-илокси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,696 ммоль) в ДМФА (2,3 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 56 мг, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 3-хлорпиридазин (159 мг, 1,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 3 часа при 95 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый количественный выход, 194 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 280,2 (M+H).

[002034] Стадия 2: Получение 3-(пиперидин-4-илокси)пиридазина. К раствору трет-бутил

4-(пиридазин-3-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 194 мг, 0,696 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в ДХМ и раствор очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (111 мг, 89% выход за две стадии) в достаточной чистоте для следующей стадии. МС (apci) m/z = 180,1 (M+H).

[002035] Стадия 3: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридазин-3-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 28 мг, 0,086 ммоль) и 3-(пиперидин-4-илокси)пиридазина (46 мг, 0,257 ммоль) в DMA (0,3 мл) добавляли ТЭА (82 мкл, 0,601 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (23,5 мг, выход 56%). МС (apci) m/z = 486,20 (M+H).

[002036] Пример 268



[002037] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

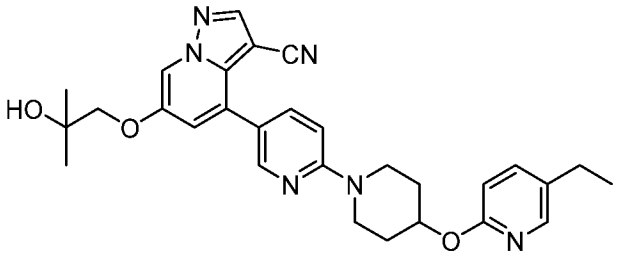
[002038] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (761 мг, 3,78 ммоль) в ДМФА (7,9 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 164 мг, 4,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут при температуры окружающей среды. Затем добавляли 6-хлор-3-метокси-4-метилпиридазин (500 мг, 3,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый количественный выход, 1,019 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 324,1 (M+H).

[002039] Стадия 2: Получение 3-метокси-4-метил-6-(пиперидин-4-илокси)пиридазина. К раствору трет-бутил 4-((6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 1,019 г, 3,15 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в ДХМ и раствор очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 10% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 224,15 (M+H).

[002040] Стадия 3: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метокси-5-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 51 мг, 0,156 ммоль) и 3-метокси-4-метил-6-(пиперидин-4-илокси)пиридазина (70 мг, 0,314 ммоль) в DMA (0,8 мл) добавляли ТЭА (150 мкл, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 40 ч при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2%

ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (26,5 мг, выход 32%). МС (apci) m/z = 530,30 (M+H).

[002041] Пример 269



[002042] 4-(6-(4-((5-этилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

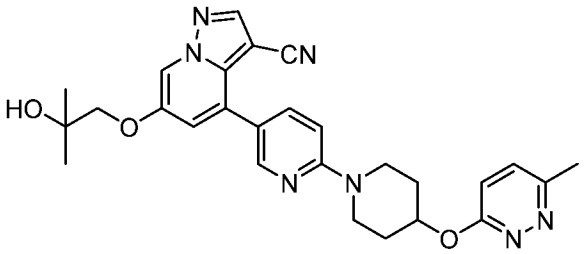
[002043] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((5-этилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,42 г, 7,06 ммоль) в ДМФА (11,8 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 311 мг, 7,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Затем добавляли 2-хлор-5-этилпиридин (1,00 г, 3,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 48 часов при 90 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли дополнительное количество трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,42 г, 7,06 ммоль) и гидрид натрия (60% масс./масс., 311 мг, 7,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при 90 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли дополнительное количество трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,42 г, 7,06 ммоль) и гидрид натрия (60% масс./масс., 311 мг, 7,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при 90 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в ДХМ и раствор очищали хроматографией на

силикагеле (5-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый количественный выход 2,163 г) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 307,2 (M+H).

[002044] Стадия 2: Получение 5-этил-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил 4 -((5-этилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 2,163 г, 7,06 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляли ТФК (10 мл, 130 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в ДХМ и раствор очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (835 мг, выход 57% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 207,20 (M+H).

[002045] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-((5-этилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 25 мг, 0,077 ммоль) и 5-этил-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина (55 мг, 0,27 ммоль) в DMA (0,8 мл) добавляли ТЭА (73 мкл, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 40 ч при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (6,7 мг, выход 17%). МС (apci) m/z = 513,30 (M+H).

[002046] Пример 270



[002047] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

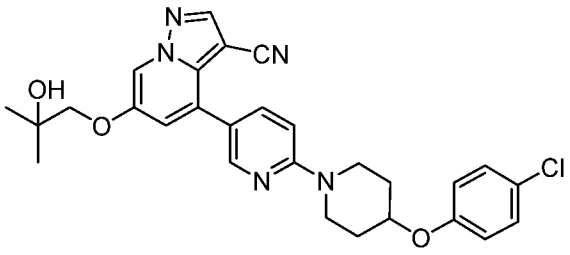
[002048] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (313 мг, 1,56 ммоль) в ДМФА (1,94 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 68,4 мг, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут при температуры окружающей среды. Затем добавляли 3-хлор-6-метилпиридазин (100 мг, 0,778 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый количественный выход, 228 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 294,20 (M+H).

[002049] Стадия 2: 3-метил-6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин. К раствору трет-бутил 4 -((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемый 228 мг, 0,778 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в ДХМ и раствор очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (104 мг, выход 69% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 194,1 (M+H).

[002050] Стадия 3: Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 32 мг, 0,098 ммоль) и 3-метил-6-(пиперидин-4-илокси)пиридазина (57 мг, 0,29 ммоль) в DMA (0,3 мл) добавляли ТЭА (67 мкл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи

при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 51%). МС (apci) m/z = 500,20 (M+H).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 5,56 (м, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,51 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,23 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,39 (с, 6H).

[002051] Пример 271

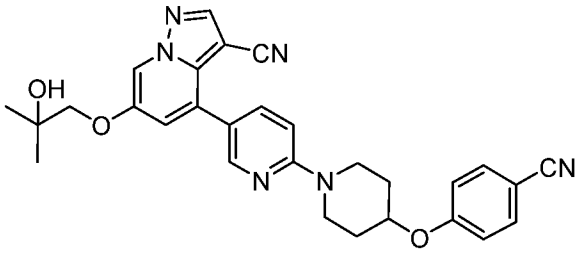


[002052] 4-(6-(4-(4-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002053] К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 25,5 мг, 0,078 ммоль) и гидрохлорид 4-(4-хлорфенокси)пиперидина (38,8 мг, 0,156 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли ТЭА (33 мкл, 0,234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным

раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 70%). МС (apci) m/z = 518,1 (M+H).

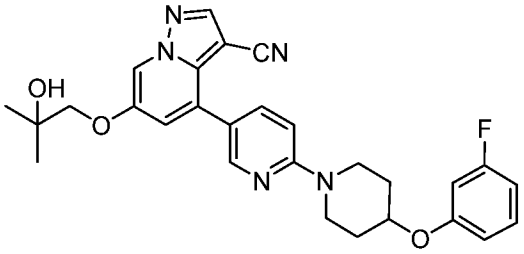
[002054] Пример 272



[002055] 4-(6-(4-(4-цианофенокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002056] Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 271,** заменяя гидрохлорид 4-(4-хлорфенокси)пиперидина на 4-(пиперидин-4-илокси)бензонитрил.МС (apci) m/z = 509,2 (M+H).

[002057] Пример 273

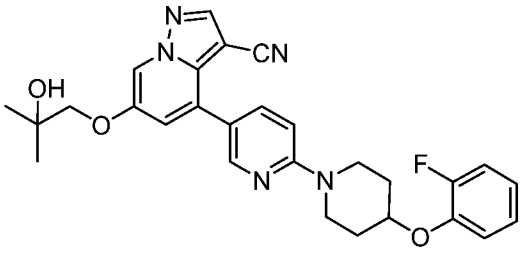


[002058] 4-(6-(4-(3-фторфенокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002059] К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 28 мг, 0,085 ммоль) и гидрохлорид 4-(3-фторфенокси)пиперидина (39 мг, 0,170 ммоль) в DMA (0,6 мл) добавляли ТЭА (47 мкл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в

заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (25,5 мг, выход 60%). МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

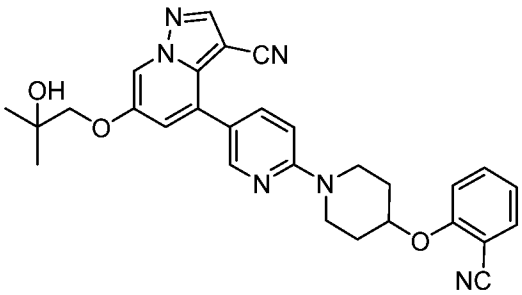
[002060] Пример 274



[002061] 4-(6-(4-(2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002062] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 273**, заменяя гидрохлорид 4-(3-фторфенокси)пиперидина на 4-(2-фторфенокси)пиперидин.МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

[002063] Пример 275

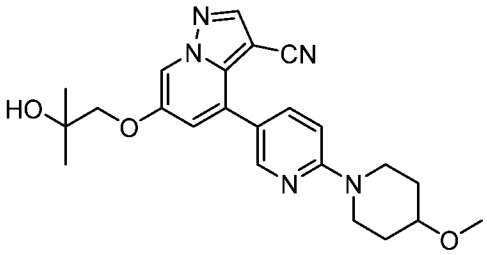


[002064] 4-(6-(4-(2-цианофенокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002065] К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 27 мг, 0,083 ммоль) и 2-(пиперидин-4-илокси)бензонитрила (34 мг, 0,166 ммоль) в DMA (0,42 мл) добавляли ТЭА (70 мкл, 0,498 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1%

ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 55%). МС (apci) m/z = 509,2 (M+H).

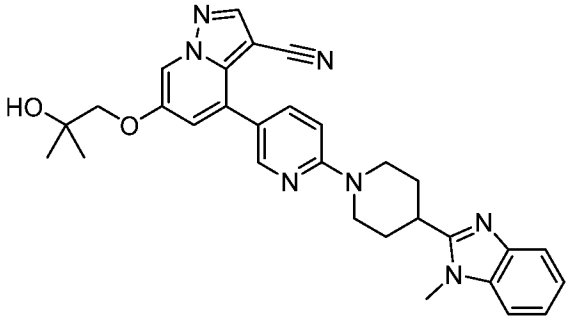
[002066] Пример 276



[002067] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002068] К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 26,1 мг, 0,08 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли 4-метоксипиперидин (9,7 мг, 0,084 ммоль), а затем ТЭА (54 мкл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли дополнительное количество 4-метоксипиперидина (5 мг, 0,04 ммоль). После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% ацетона в ДХМ в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении и повторно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 55%). МС (apci) m/z = 422,2 (M+H).

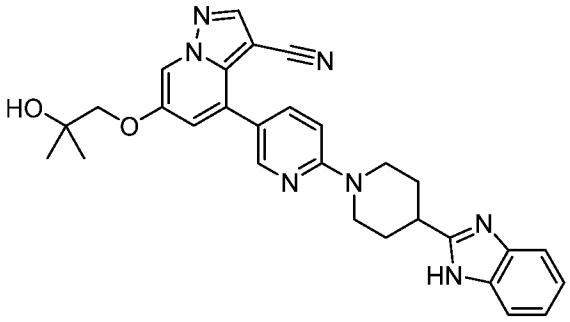
[002069] Пример 277



[002070] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(1-метил-1H-бензо [d] имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002071] К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 50 мг, 0,15 ммоль) и дигидрохлорид 1-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1H-бензо [d]имидазола (66 мг, 0,23 ммоль), и DIEA (133 мкл, 0,77 ммоль) добавляли ДМСО (306 мкл). Реакционную смесь перемешивали 72 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-45% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 47% выход). МС (apci) m/z = 522,2 (M+H).

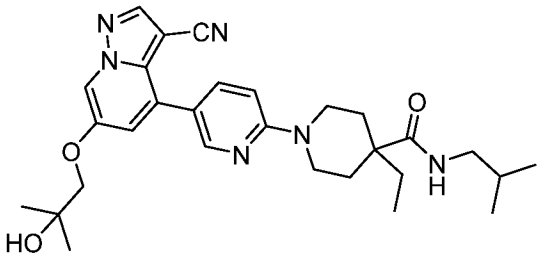
[002072] **Пример 278**



[002073] 4-(6-(4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002074] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 277**, заменяя дигидрохлорид 1-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазола на 2-(пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол.МС (apci) m/z = 508,2 (M+H).

[002075] **Пример 279**



[002076] 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-изобутилпиперидин- 4-карбоксамид

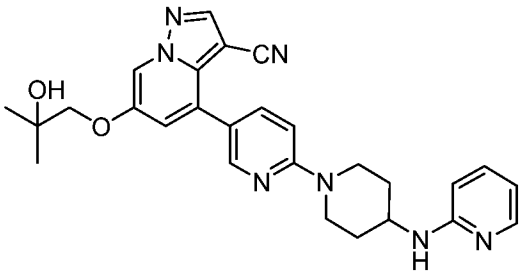
[002077] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-этил-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата. В смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этилпиперидин-4-карбоксамида (260 мг, 1,01 ммоль), HATU (461 мг, 1,21 ммоль) и 2-метилпропан-1-амина (81 мг, 1,11 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (352 мкл, 2,0 ммоль), а затем перемешивали в течение 60 часов при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-95% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 316 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 256,2 (M-трет-Bu).

[002078] Стадия 2: Получение 4-этил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида. Раствор трет-бутил-4-этил-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемо 316 мг, 1,01 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 4:1 ДХМ:ИПС и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (101 мг, выход 84% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 213,2 (M+H).

[002079] Стадия 3: Получение 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 20 мг, 0,06 ммоль) и 4-этил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамида (42 мг, 0,18 ммоль) в DMA (0,25 мл) добавляли ТЭА (41 мкл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 14 ч при 90 °C.

После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток повторно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-30% MeOH в ДХМ с 0-2% NH4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 65%) МС (apci) m/z = 519,3 (M+H).

[002080] Пример 280

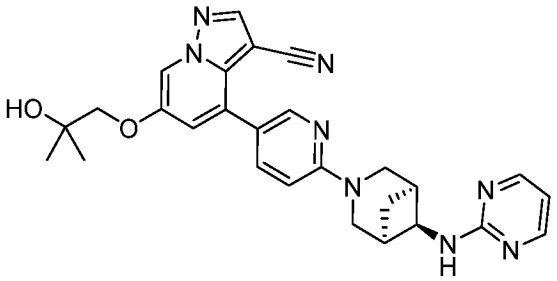


[002081] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[002082] К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 38 мг, 0,117 ммоль) N-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амина (42 мг, 0,235 ммоль) в DMA (0,78 мл) добавляли ТЭА (98 мкл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривалипри пониженном давлении, получая очищенное указанное в заголовке соединение (11 мг, выход 20%) МС

(apci) m/z= 484,2 (M+H).

[002083] Пример 281

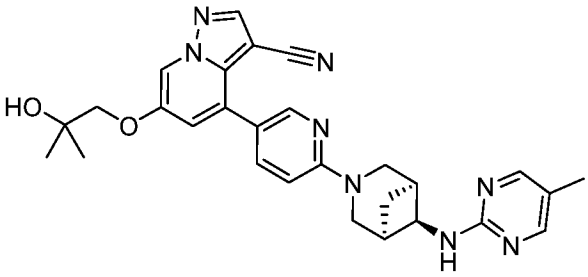
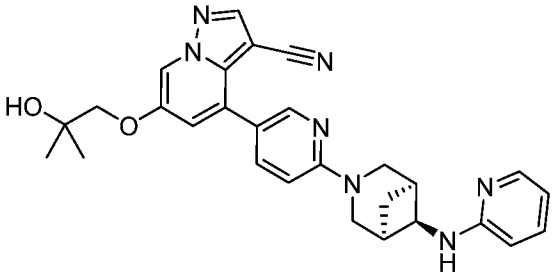
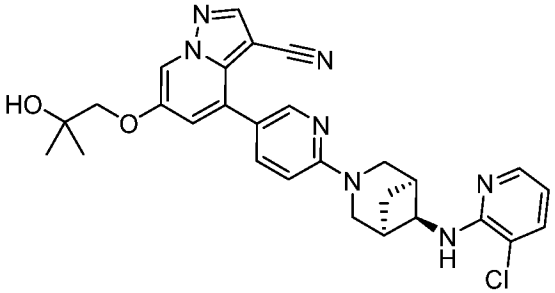


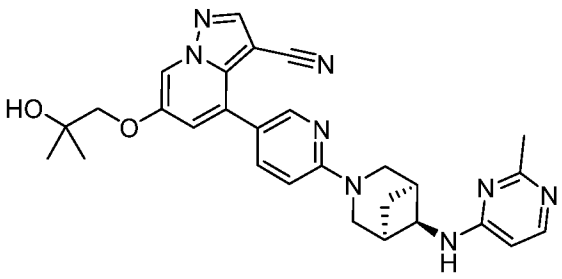
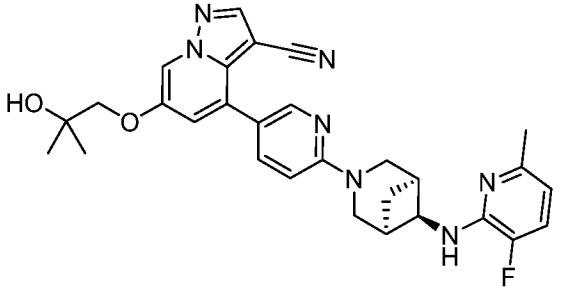
[002084] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((1R,5S,6R)-6-(пиримидин-2-иламино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

[002085] К смеси дигидрохлорид 4-(6-((1R,5S,6R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P63**; 25 мг, 0,051 ммоль) и 2-хлорпиримидина (8,7 мг, 0,076 ммоль) в ДМСО (102 мкл) добавляли DIEA (44 мкл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 60 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-40% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (9,5 мг, 38% выход), МС (apci) m/z= 497,25 (M+H).

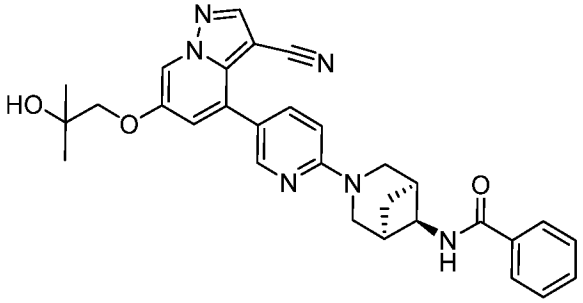
[002086] Соединения из таблицы NN получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 281**, заменяя 2-хлорпиримидин соответствующим галогенированным гетероциклом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица NN

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
282		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((1R,5S,6R)-6-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	511,2 (M+H)
283		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((1R,5S,6R)-6-(пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	496,1 (M+H)
284		4-(6-((1R,5S,6R)-6-((3-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	530,1 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
285		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6 -((1R,5S,6R)-6-((2-метилпиримидин-4-ил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан -3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	511,2 (M+H)
286		4-(6-((1R,5S,6R)-6-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3 ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	475,2 (M+H) 497,1 (M+Na)

[002087] **Пример 287**

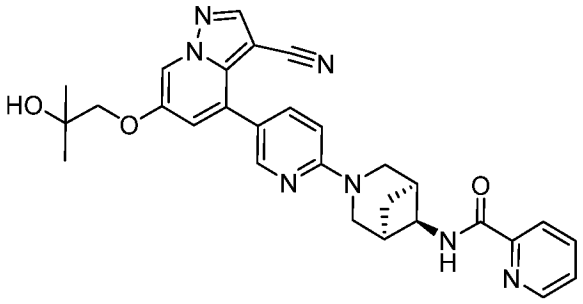


[002088] N-((1R,5S,6R)-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)бензамид

[002089] В смесь дигидрохлорид 4-(6 -((1R,5S,6R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-

ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2 -метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р63;** 25 мг, 0,051 ммоль), HATU (21 мг, 0,056 ммоль) и бензойной кислоты (7 мг, 0,061 ммоль) в ДМСО (254 мкл) добавляли DIEA (44 мкл, 0,254 ммоль), а затем перемешивали в течение 2 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-50% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (22,8 мг, выход 86%) МС (apci) m/z = 523,2 (M+H), 545,2 (M+Na).

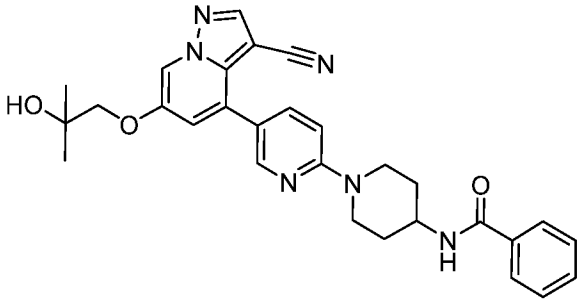
[002090] Пример 288



[002091] N-((1R,5S,6R)-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиколинамид

[002092] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 287**, заменяя бензойную кислоту пиколиновой кислотой.МС m/z = 524,2 (M+H), 546,2 (M+Na)

[002093] Пример 289



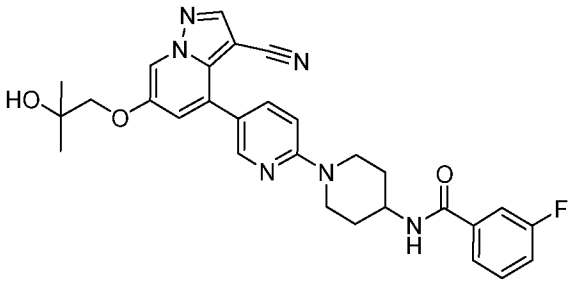
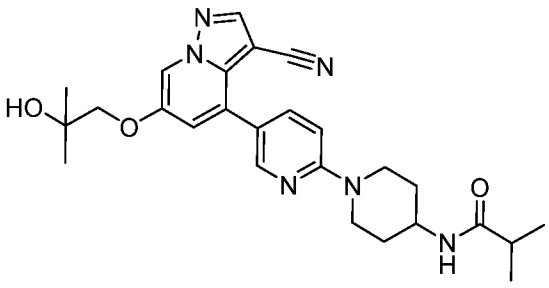
[002094] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)бензамид

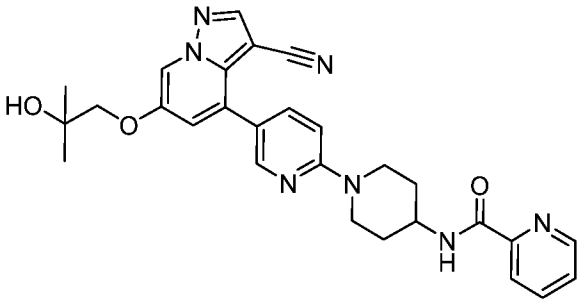
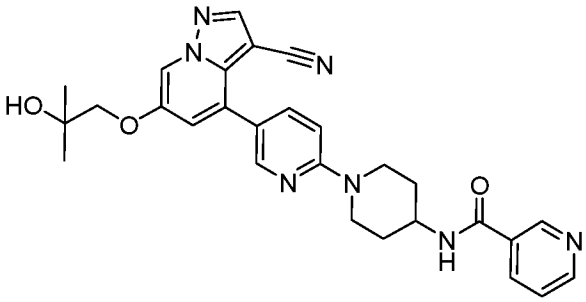
[002095] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р64;** 20 мг, 0,049 ммоль), HATU (21 мг, 0,054 ммоль) и бензойной кислоты (9 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли DIEA (43 мкл, 0,054 ммоль), а затем перемешивали в течение 1 ч при

температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (43.7 мг, выход 49,3%). МС (apci) m/z = 511,20 (M+H).

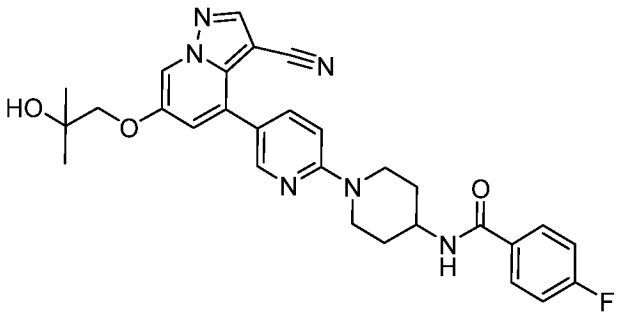
[002096] Соединения из Таблицы OO получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 289,**заменяя бензойную кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица OO

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
290		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-фторбензамид	529,20 (M+H)
291		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-	477,20 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
		ил)изобутирамид	
292		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)пиколинамид	512,20 (M+H)
293		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)никотинамид	512,20 (M+H)

[002097] Пример 294

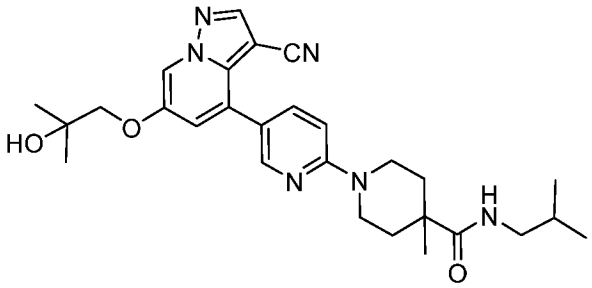


[002098] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-фторбензамид

[002099] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P64;** 20 мг, 0,049 ммоль), HATU (21 мг, 0,054 ммоль) и 4-фторбензойной кислоты (69 мг, 0,049 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли DIEA (43 мкл, 0,049 ммоль)), а затем перемешивали в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном

давлении. Остаток суспендировали в смеси 60:40 ACN:вода, содержащей 2% ТФК. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 60%). МС (apci) m/z = 529,20 (M+H).

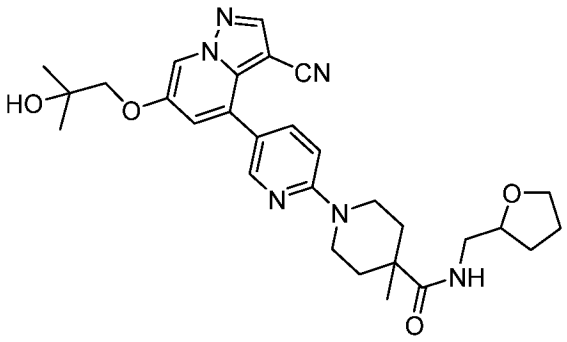
[002100] Пример 295



[002101] 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-метилпиперидин- 4-карбоксамид

[002102] В смесь 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4 карбоновой кислоты (**интермедиат P65;** 30 мг, 0,067 ммоль), HATU (31 мг, 0,080 ммоль) и изобутиламина (6 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (133 мкл) добавляли DIEA (35 мкл, 0,2 ммоль), а затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в дихлорметане/смеси изомеров гексана, а затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (12 мг, выход 36%). МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[002103] Пример 296

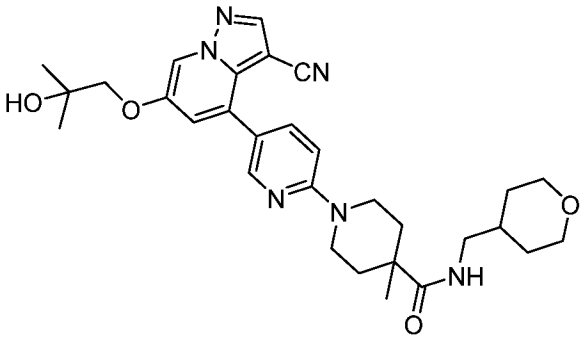
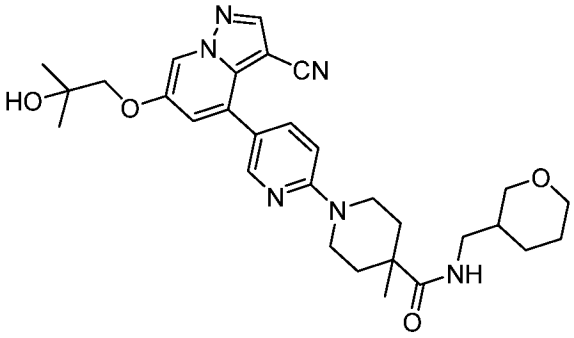


[002104] 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N -((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид

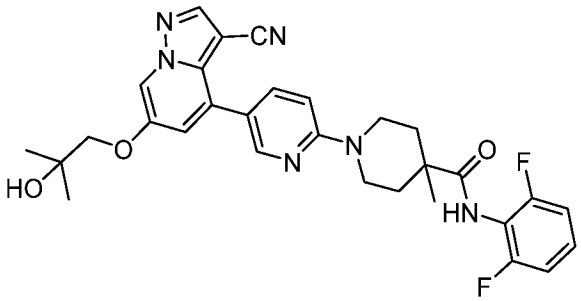
[002105] В смесь 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (**интермедиат P65;** 30 мг, 0,067 ммоль), HATU (30 мг, 0,080 ммоль) и (тетрагидрофуран-2-ил)метанамина (7 мг, 0,067 ммоль) в ДХМ (133 мкл) добавляли DIEA (35 мкл, 0,20 ммоль), а затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в дихлорметане/смеси изомеров гексана, а затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (24 мг, выход 67%). МС (apci) m/z = 533,3 (M+H).

[002106] Соединения из таблицы PP были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 296**, заменяя (тетрагидрофуран-2-ил)метанамин соответствующим амином. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица PP

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
297		1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид	547,3 (M+H)
298		1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид	547,3 (M+H)

[002107] Пример 299



[002108] 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамид

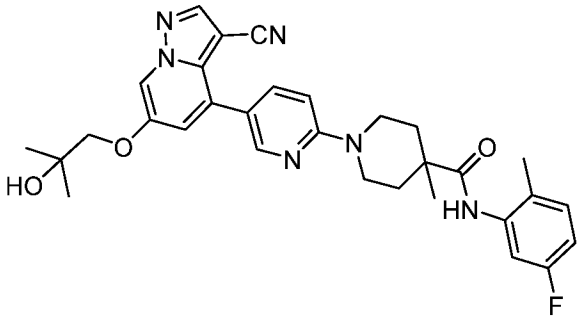
[002109] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-((2,6-дифторфенил) карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. К раствору 2,6-дифторанилина (226,2 мкл, 2,24 ммоль) в толуоле (9,0 мл) добавляли триметилалюминий (1,1 мл, 2,24 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Затем в раствор добавляли этил-N-Boc-4-метилпиперидин-4-карбоксилат (506 мг, 1,86 ммоль), а затем перемешивали в течение 16 часов при 70 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 0,5 М тартрат NaK и разбавляли EtOAc. Органический раствор промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-75% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (211 мг, выход 32%) МС (apci) m/z = 343,2 (M-H).

[002110] Стадия 2: Получение N-(2,6-дифторфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору трет-бутил 4-((2,6-дифторфенил)карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (211 мг, 0,60 ммоль) в 20 мкл ДХМ добавляли ТФК (20 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ/смесью изомеров гексанаом и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (107 мг, выход 71% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 255,1 (M+H).

[002111] Стадия 3: Получение 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 46 мг, 0,14 ммоль) и N-(2,6-дифторфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамида (108 мг, 0,46 ммоль) в ДМСО (0,564 мл) добавляли DIEA (74 мкл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ:ИПС 4:1 и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в дихлорметане/смеси изомеров гексана и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (50 мг, выход 63%), МС (apci) m/z=561,3 (M+H).

[002112] Пример 300



[002113] 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(5-фтор-2 метилфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамид

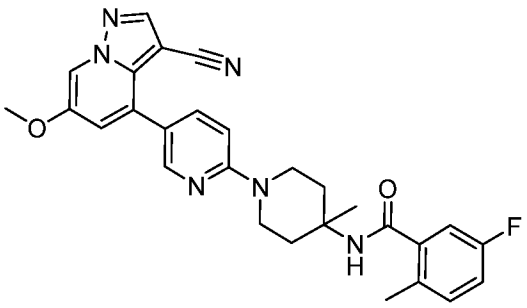
[002114] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-((5-фтор-2-метилфенил) карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. К раствору 5-фтор-2-метиланилина (586 мг, 4,68 ммоль) в толуоле (12,0 мл) добавляли триметилалюминий (2,3 мл, 4,68 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Затем в раствор добавляли 1-(трет-бутил)-4-этил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (635 мг, 2,341 ммоль), а затем перемешивали в течение 16 часов при 70 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 0,5 М тартрат NaK и разбавляли EtOAc. Органический раствор промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-75% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (266 мг, выход 32%), МС (apci) m/z = 349,2 (M-H).

[002115] Стадия 2: Получение N-(5-фтор-2-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору трет-бутил 4-((5-фтор-2-метилфенил) карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (211 мг, 0,60 ммоль) в 25 мкл ДХМ добавляли ТФК (25 мкл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре

окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ/смесью изомеров гексанаом и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (127 мг, выход 64% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 251,1 (M+H).

[002116] Стадия 3: Получение 1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(5-фтор-2-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 55 мг, 0,17 ммоль) и N-(5-фтор-2-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамида (127 мг, 0,51 ммоль) в ДМСО (12 мкл) добавляли DIEA (88 мкл, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ:ИПС 4:1 и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в дихлорметане/смеси изомеров гексана и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (48 мг, выход 51%), МС (apci) m/z=557,3 (M+H).

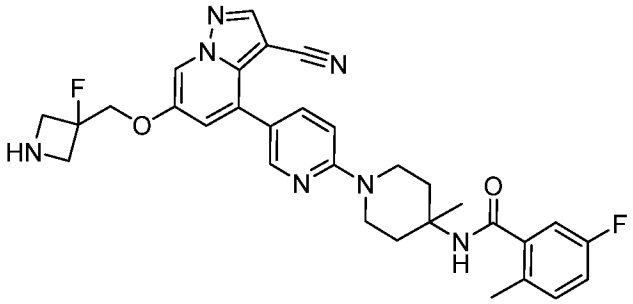
[002117] **Пример 301**



[002118] N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002119] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**Р68,** 30 мг, 0,619 ммоль) в ДМФА (0,6 мл) добавляли карбонат калия (26 мг, 0,186 ммоль), затем йодометан (6 мкл, 0,09 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 60 °С. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в ДХМ (2 мл) и очищали с использованием хроматографии на силикагеле 10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 29%) МС (apci) m/z = 499,2 (M+H).

[002120] **Пример 302**



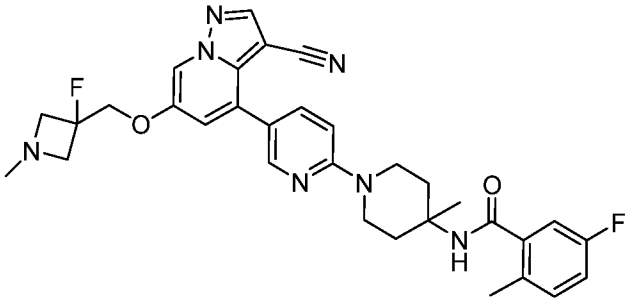
[002121] N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4- метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002122] Стадия 1: Получение трет-бутил 3 -(((3-циано-4-(6-(4-(5-(5-фтор-2-метилбензамидо))-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата. К смеси N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**интермедиат Р68;** 47 мг, 0,097 ммоль) и трет-бутил 3-(бромметил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (39 мг, 0,146 ммоль) добавляли карбонат цезия (126 мг, 0,388 ммоль)) в DMA (1 мл) и перемешивали в течение ночи при 60 °С. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле 25-50% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, выход 95%) МС (apci) m/z = 672,3 (M+H).

[002123] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида. К раствору трет-бутил 3 -(((3-циано-4-(6-(4-(5-(фтор-2-

метилбензамидо))-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (62 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке. (42 мг, выход 80%) МС (apci) m/z = 572,3 (M+H).

[002124] Пример 303

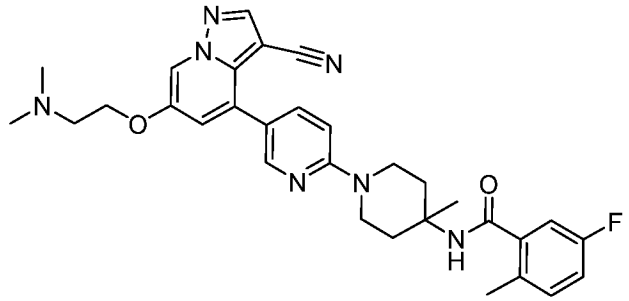


[002125] N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002126] Смесь N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (пример 302; 30 мг, 0,053 ммоль), формальдегида (20 мкл, 0,26 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (56 мг, 0,26 ммоль) растворяли в DMA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты затемсушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривалипри пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 87%) МС (apci) m/z = 586,3 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 8,32-8,30 (м, 1H), 8,19-8,15 (м, 2H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,17-7,13 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,80-6,77 (м, 1H), 5,50 (уш. с, 1H), 4,36-4,29 (м, 2H), 4,05-3,92 (м, 2H), 3,75-3,57 (м, 2H), 3,43-3,32 (м, 2H), 3,26-3,13 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,33-2,21 (м, 2H), 1,90-1,75 (м, 2H), 1,58 (с, 3H).

[002127] Пример 304



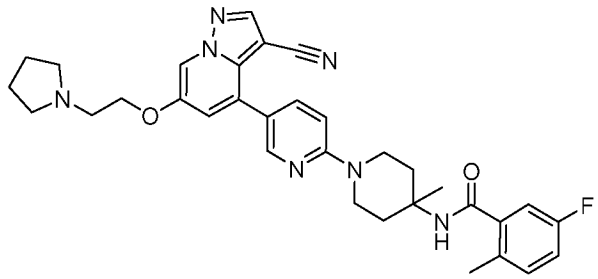
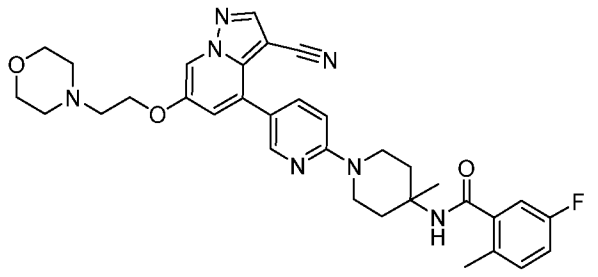
[002128] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(диметиламино)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002129] К смеси N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5 -фтор-2-метилбензамида (**интермедиат P68;** 39 мг, 0,08 ммоль) и гидробромид 2-бром-N, N-диметилэтан-1-амина (37 мг, 0,16 ммоль) добавляли карбонат цезия (105 мг, 0,32 ммоль) DMA (1 мл) и перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле 2-4% MeOH в ДХМ. Фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты затемсушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривалипри пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, выход 18%) МС (apci) m/z = 556,3 (M+H).

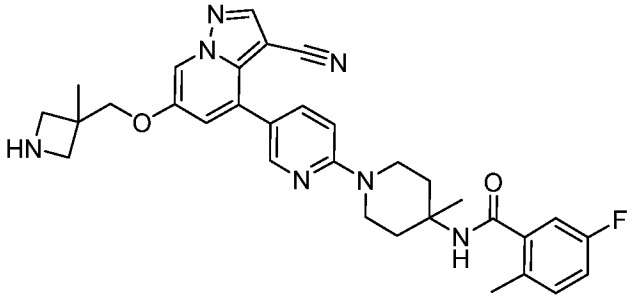
[002130] Соединения из Таблицы QQ были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 304**, заменяя гидробромид 2-бром-N, N-диметилэтан-1-амина соответствующим алкилгалогенидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего

градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица QQ

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
305		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид	582,3 (M+H)
306		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид	598,3 (M+H)

[002131] Пример 307



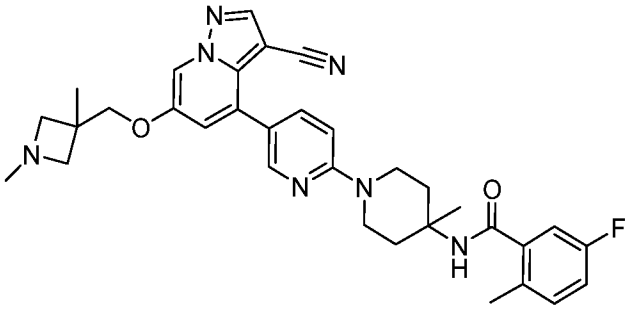
[002132] N-(1-(5-(3-циано-6-((3-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4- метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002133] Стадия 1: Получение трет-бутил 3 -(((3-циано-4-(6-(4-(5-(5-фтор-2-метилбензамидо))-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата. К смеси N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-

ил)-5 -фтор-2-метилбензамида (**интермедиат P68;** 42 мг, 0,087 ммоль) и трет-бутил 3-(бромметил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (34 мг, 0,13 ммоль) добавляли карбонат цезия (113 мг, 0,347 ммоль)) в DMA (1 мл) и перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и орагнические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 36%) МС (apci) m/z = 668,4 (M+H).

[002134] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-((3-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида. К раствору трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(4-(5-(5-фтор-2-метилбензамидо))-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (21 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке. (13 мг, выход 73%) МС (apci) m/z = 568,3 (M+H).

[002135] Пример 308

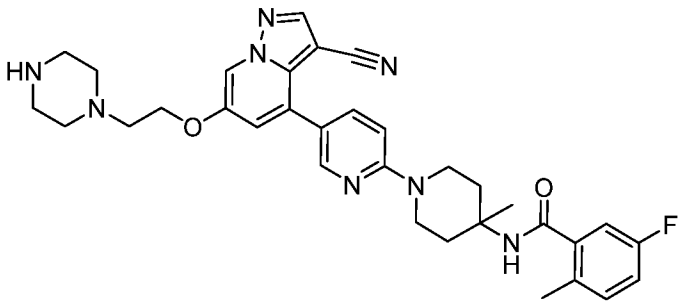


[002136] N-(1-(5-(3-циано-6-((1,3-диметилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002137] Смесь N-(1-(5-(3-циано-6-((3-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-

а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**пример 307**; 12 мг, 0,021 ммоль), формальдегида (8 мкл, 0,106 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (22 мг, 0,106 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты затемсушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривалипри пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 81%) MC (apci) m/z = 582,3 (M+H).

[002138] Пример 309



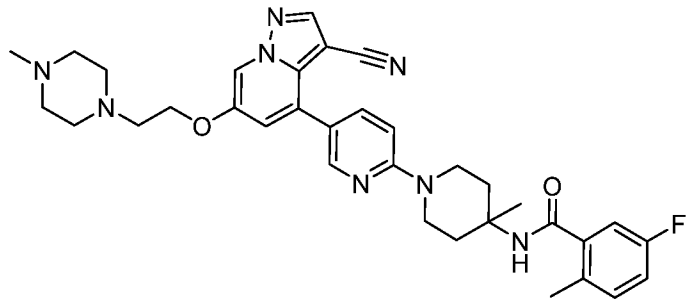
[002139] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4- метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002140] Стадия 1: Получение трет-бутил 4-(2-((3-циано-4-(6-(4-(5-фтор-2-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси) этил)пиперазин-1-карбоксилата. К смеси N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5 -фтор-2-метилбензамида (**интермедиат P68;** 55 мг, 0,114 ммоль), трет-бутил 4-(2-хлорэтил)тетрагидро-1(2H)-пиразинкарбоксилата (57 мг, 0,227 ммоль) добавляли карбонат цезия (148 мг) 0,454 ммоль) в DMA (1 мл) и перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и орагнические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением

указанного в заголовке соединения (49 мг, выход 62%) МС (apci) m/z = 697,4 (M+H).

[002141] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида. К раствору трет-бутил 4-(2-((3-циано-4-(6-(4-(5-фтор-2-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси) этил)пиперазин-1-карбоксилата (49 мг, 0,070 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении. Остаток повторно очищали с использованием хроматографии на силикагеле (4% MeOH в ДХМ с 1% ТЭА в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения. (33 мг, выход 79%) МС (apci) m/z = 597,3 (M+H).

[002142] **Пример 310**

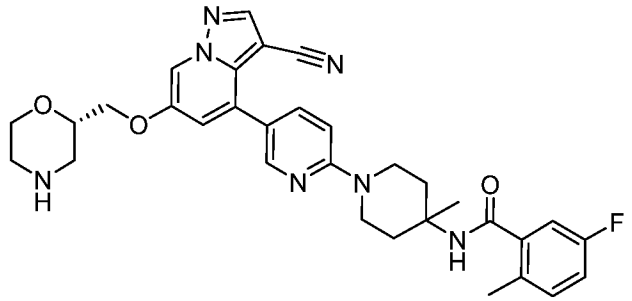


[002143] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002144] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил))этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**пример 309**; 27 мг, 0,045 ммоль) в ДХМ (0,25 мл) и MeOH (0,25 мл) добавляли формальдегид (17 мкл, 0,226 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (48 мг, 0,226 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в дихлорметане/смеси изомеров гексана и упаривали при

пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (12,5 мг, выход 45%), МС (apci) m/z=611,4 (M+H).

[002145] Пример 311



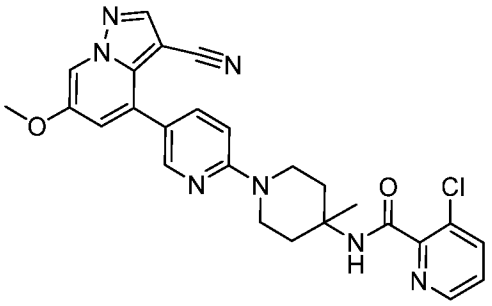
[002146] (S)-N (1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин -4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002147] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-2-(((3-циано-4-(6-(4-(5-фтор-2-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксамида. К N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамиду (**интермедиат P68;** 30 мг, 0,062 ммоль) добавляли карбонат цезия (22 мг, 0,068 ммоль) в DMA (1,2 мл). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$ и перемешивали в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли(S)-бутил-2-(бромметил) морфолин-4-карбоксилат (26 мг, 0,093 ммоль). Полученную смесь продували $Ar_{(g)}$ и перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, а органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, выход 99%) МС (apci) m/z = 684,3 (M+H).

[002148] Стадия 2: Получение(S)-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида. К раствору трет-бутил(S)-2-(((3-циано-4-(6-(4-(5-фтор-2-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксилата (42 мг, 0,061 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (0,31 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в ДХМ (2 мл). Раствор очищали хроматографией на силикагеле (0,5-10% MeOH в ДХМ с 0,05-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением

указанного в заголовке соединения (6 мг, выход 16%) МС (apci) m/z = 584,3 (M+H).

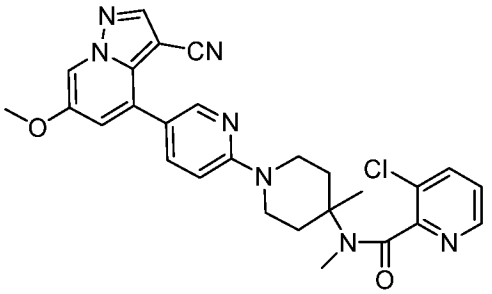
[002149] Пример 312



[002150] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002151] К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P75;** 34 мг, 0,070 ммоль) в ДМФА (0,7 мл) добавляли карбонат калия (29 мг, 0,209 ммоль), а затем к реакционной смеси добавляли йодметан (7 мкл, 0,105 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и очищали непосредственно с использованием хроматографии на силикагеле (0,5-10% MeOH в ДХМ с 0,1-2% NH_4OH в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, а затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 45%) МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

[002152] Пример 313

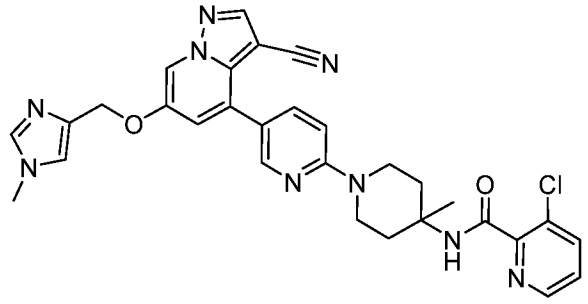


[002153] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-N -метилпиколинамид

[002154] К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**пример 312;** 10 мг,

0,020 ммоль) в ACN (0,3 мл) добавляли йодметан (4 мкл, 0,06 ммоль), а затем гидрид натрия (1,4 мг, 0,06 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 85 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь непосредственно фильтровали и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали 4:1 ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,5 мг, выход 63%). МС (apci) m/z = 516,2 (M+H).

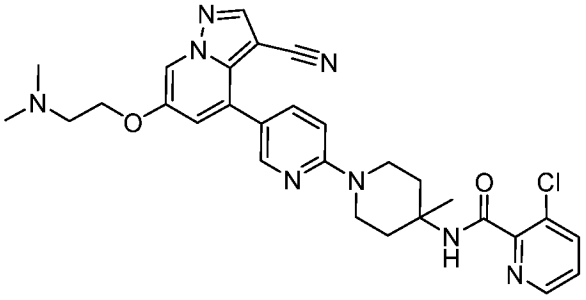
[002155] Пример 314



[002156] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002157] К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P75;** 25 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли карбонат калия (22 мг, 0,159 ммоль), затем 4-(хлорметил)-1-метил-1H-имидазол (13 мг, 0,102 ммоль). Полученную смесь перемешивали 2 ч при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью 60:40 ACN:вода. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в ДХМ (10 мл) и MeOH (1 мл), и элюировали черезсмолу Pl-HCO_3. Органический элюент упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (14 мг, выход 45%). МС (apci) m/z = 582,2 (M+H).

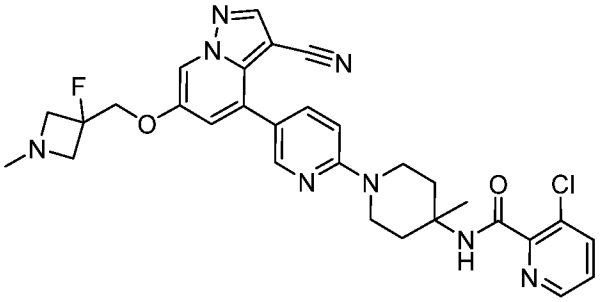
[002158] Пример 315



[002159] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(диметиламино)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002160] К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P75;** 25 мг, 0,051 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (52 мг, 0,159 ммоль), затем гидрохлорид 2-диметиламиноэтилхлорида (15 мг, 0,102 ммоль). Полученную смесь перемешивали 1 ч при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли карбонат калия. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (0,5-10% MeOH в ДХМ с 0,1-2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, выход 47%). МС (apci) m/z = 559,2 (M+H).

[002161] **Пример 316**



[002162] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002163] Стадия 1: Получение трет-бутил 3 -(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата. К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P75;** 37 мг, 0,076 ммоль) в ДМФА (0,76 мл) добавляли

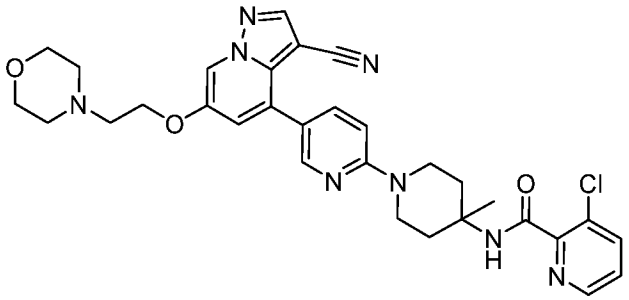
карбонат цезия (27 мг, 0,083 ммоль), затем трет-бутил 3-(бромметил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат (41 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали 3 ч при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, а органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый количественный выход, 51 мг) МС (apci) m/z = 675,3 (M+H).

[002164] Стадия 2: Получение 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ила)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида. К раствору трет-бутил 3-(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (62 мг, 0,092 ммоль) в ДХМ (0,46 мл) добавляли ТФК (0,46 мл, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в ДХМ (3 мл). Раствор пропускали через смолу Pl-HCO_3 и элюировали дополнительным количеством ДХМ. Элюент упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 57%) МС (apci) m/z = 575,2 (M+H).

[002165] Стадия 3: Получение 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида. К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридина)-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (35 мг, 0,061 ммоль) в DMA (0,61 мл) добавляли формальдегид (8 мкл, 0,304 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (116 мг, 0,547 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-75% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли ДХМ и пропускают через смолу Pl-HCO_3, и элюировали дополнительным количеством ДХМ. Элюент упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ и добавляли насыщенный $NaHCO_{3(водн.)}$, и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 19%) МС (apci)

m/z=589,3 (M+H).

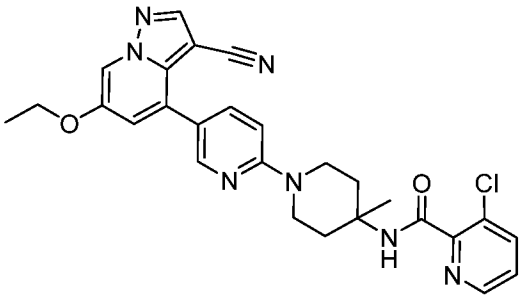
[002166] Пример 317



[002167] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002168] К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P75;** 36 мг, 0,074 ммоль) в DMA (0,74 мл) добавляли карбонат цезия (26 мг, 0,081 ммоль) с последующим добавлением 4-(2-хлорэтил)морфолина (44 мг, 0,295 ммоль) к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью 60:40 ACN:вода. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1, а затем провывали насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 20%) МС (apci) m/z=601,3 (M+H).

[002169] Пример 318

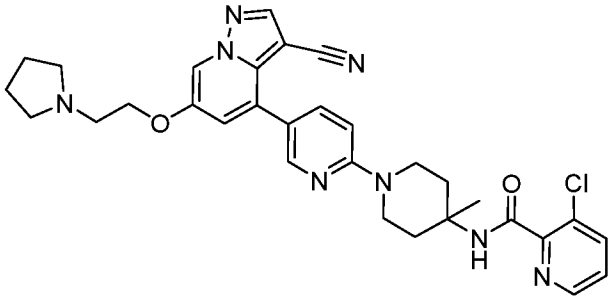


[002170] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002171] К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-

а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P75;** 36 мг, 0,074 ммоль) в ДМФА (0,74 мл) добавляли карбонат калия (31 мг, 0,221 ммоль), а затем йодэтан (17 мг, 0,111 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью 60:40 ACN:вода. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1, а затем провывали насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 50%) МС (apci) m/z=516,2 (M+H).

[002172] Пример 319

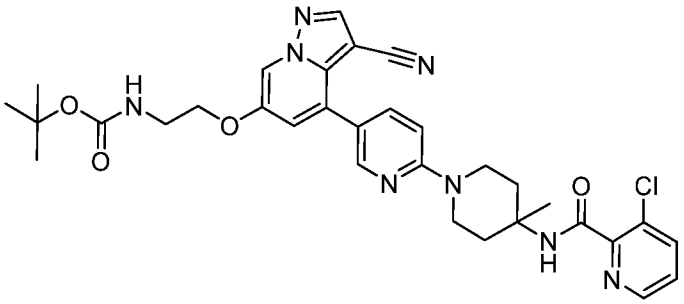


[002173] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002174] К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P75;** 31 мг, 0,063 ммоль) в DMA (0,63 мл) добавляли карбонат калия (10 мг, 0,69 ммоль), а затем 1-(2-хлорэтил)пирролидин (25 мг, 0,189 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой дополнительно экстрагировали, используя смесь ДХМ:ИПС 4:1. Органические экстракты отдельно промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали с со смесью ACN:вода 60:40. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли

ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1, а затем провывали насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 42%) МС (apci) m/z=585,3 (M+H).

[002175] Пример 320

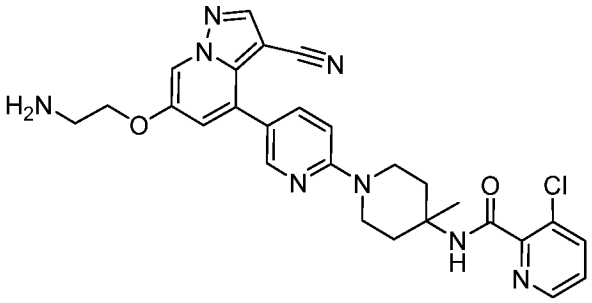


[002176] трет-бутил (2-((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6 ил)окси)этил)карбамат

[002177] К смеси 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P75;** 150 мг, 0,307 ммоль) и карбонат калия (47 мг, 0,34 ммоль) в DMA (3,07 мл) добавляли 2-(Boc-амино)этилбромид (138 мг, 0,615 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли дополнительное количество 2-(Boc-амино) этилбромида (69 мг, 0,307 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли дополнительное количество карбоната калия (42 мг, 0,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение двух ночей при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для следующей стадии. 10 мг указанного в заголовке соединения повторно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1, а затем провывали насыщенным раствором

хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. (169 мг, выход 87%) МС (apci) m/z = 631,3 (M+H).

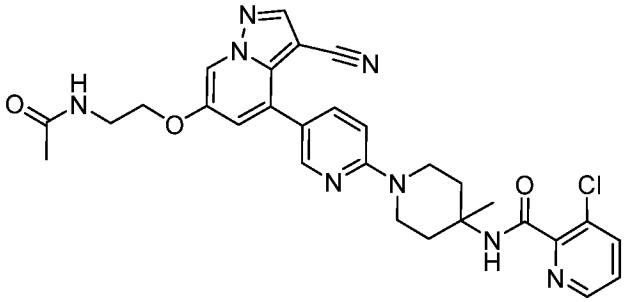
[002178] Пример 321



[002179] N-(1-(5-(6-(2-аминоэтокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-хлорпиколинамид

[002180] К раствору трет-бутил (2-((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)карбамата (**пример 320**, 158 мг, 0,250 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли ТФК (2,5 мл, 32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали. Остаток разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1, а затем провывали насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 98%) МС (apci) m/z=531,2 (M+H).

[002181] Пример 322

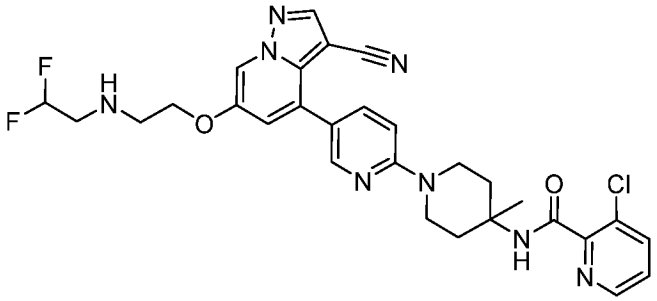


[002182] N-(1-(5-(6-(2-ацетамидоэтокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-хлорпиколинамид

[002183] К раствору N-(1-(5-(6-(2-аминоэтокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-хлорпиколинамида (**пример 321**; 27 мг, 0,51 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли уксусный ангидрид (5 мкл, 0,51 ммоль),

а затем ТЭА (14 мкл, 0,102 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали с со смесью ACN:вода 60:40. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-75% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1, а затем провывали насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 67%) МС (apci) m/z=573,2 (M+H).

[002184] Пример 323

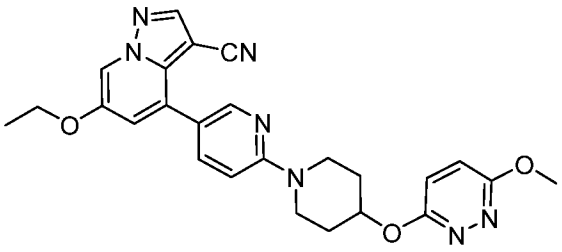


[002185] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002186] К раствору N-(1-(5-(6-(2-аминоэтокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-хлорпиколинамида (**пример 321**, 27 мг, 0,051 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли карбонат калия (35 мг, 0,254 ммоль). Через суспензию пропускали аргон и перемешивали в течение 10 минут при температуре окружающей среды. Затем добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (11 мг, 0,51 ммоль). Через полученную смесь продували аргон и перемешивали 60 часов при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью 60:40 ACN:вода. Раствор очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1, а затем провывали насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 13%) МС (apci) m/z=595,2

(M+H).

[002187] Пример 324



[002188] 6-этокси-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

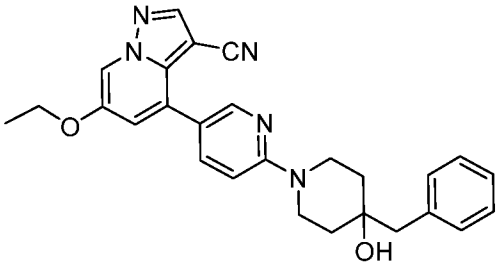
[002189] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 49,7 ммоль) в ДМФА (82,8 мл) добавляли гидрид натрия (2,19 г, 54,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, после чего добавляли 3-хлор-6-метоксипиридазин (7,18 г, 49,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 15,4 мг, 49,8 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 310,1 (M+H).

[002190] Стадия 2: Получение 3-метокси-6-(пиперидин-4-илокси)пиридазина. К раствору трет-бутил 4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 15,4 г, 49,8 моль) в ДХМ (16 мл) добавляли ТФК (19,2 мл, 250,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, при этом упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в 20 мл ДХМ и очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6.0 мг, выход 57,6% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[002191] Стадия 3: Получение 6-этокси-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

(**интермедиат P6**, 0,012 г, 0,0425 ммоль) в ДМСО (0,1 мл) добавляли 3-метокси-6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин (0,0133 г, 0,0638 ммоль) и DIEA (37 мкл, 0,213 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$. Объединенные водные промывки дополнительно экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 0,0127 ммоль, 30% выход). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[002192] Пример 325



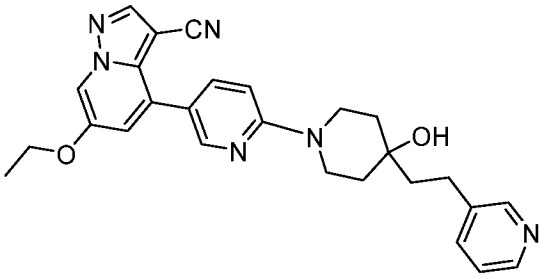
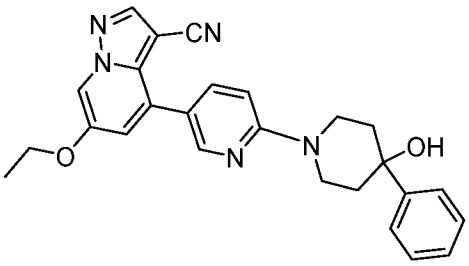
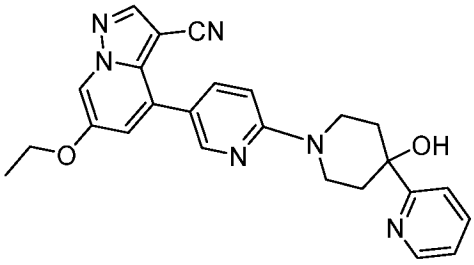
[002193] 4-(6-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

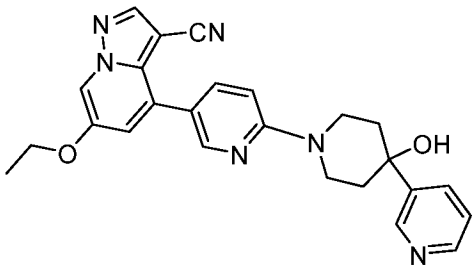
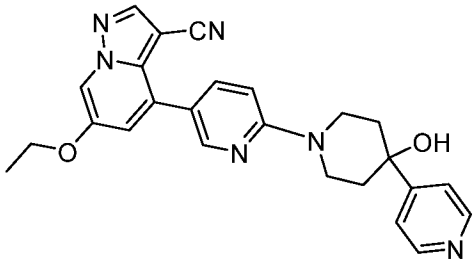
[002194] К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 30 мг, 0,106 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли ТЭА (0,044 мл, 0,319 ммоль) и 4-бензилпиперидин-4-ол (40,7 мг, 0,213 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$, затем водой. Объединенные водные промывки дополнительно экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 0,0860 ммоль, 80,9% выход). МС (apci) m/z = 454,2 (M+H).

[002195] Соединения из Таблицы RR получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 325**, заменяя 4-бензилпиперидин-4-ол соответствующим пиперидиновым нуклеофилом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а

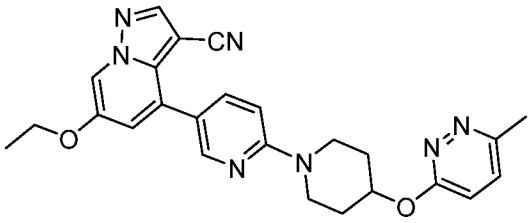
продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица RR

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
326		6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(2-(пиридин-3-ил) этил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрил	469,15 (M+H)
327		6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	440,15 (M+H)
328		6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	441,10 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
329		6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	441,10 (M+H)
330		6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	441,10 (M+H)

[002196] Пример 331

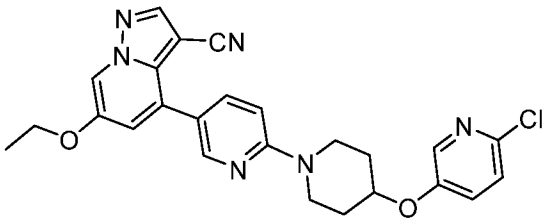


[002197] 6-этокси-4-(6-(4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002198] К раствору 6-этокси-4-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P52**, 30 мг, 0,0825 ммоль) в ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) добавляли 6-метилпиридазин-3-ол (18,2 мг, 0,165 ммоль) и трифенилфосфан (43,3 мг, 0,165 ммоль). Реакционный сосуд продували аргоном, после чего добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0235 мл, 0,165 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Водную фракцию экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на

силикагеле (50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,0329 ммоль, 39,9% выход). МС (apci) m/z = 456,2 (M+H).

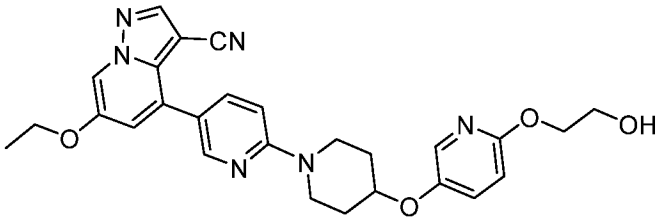
[002199] Пример 332



[002200] 4-(6-(4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002201] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 331,** заменяя 6-метилпиридазин-3-ол на 6-хлорпиридин-3-ол.МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[002202] Пример 333

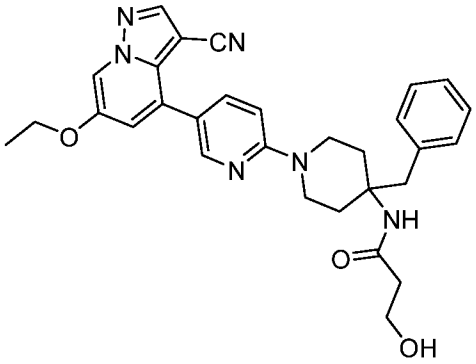


[002203] 6-этокси-4-(6-(4-((6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин -3-карбонитрил

[002204] К раствору этан-1,2-диола (9,8 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 2,3 мг, 0,095 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, при этом добавляли дополнительное количество 4-(6-(4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**Пример 332**, 15 мг, 0,032 ммоль) в 0,3 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (10-90% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК (2,2 мг, выход 14%). МС (apci) m/z = 501,25

(M+H).

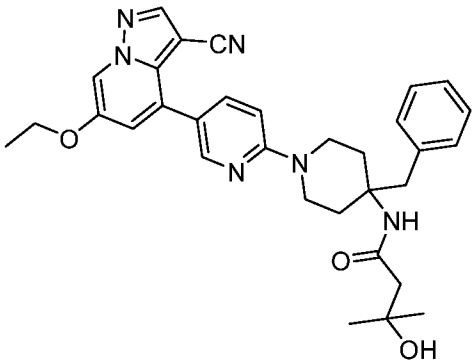
[002205] Пример 334



[002206] N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипропанамид

[002207] К раствору 4-(6-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P53** 19,5 мг, 0,0430 ммоль) добавляли 3-гидроксипропаннитрил (0,5 мл, 0,0430 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, после чего по каплям добавляли серную кислоту (98%, 0,0023 мл, 0,0430 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Неочищенную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (0-70% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 0,01 ммоль, выход 27%). МС (apci) m/z = 547,2 (M+H).

[002208] Пример 335

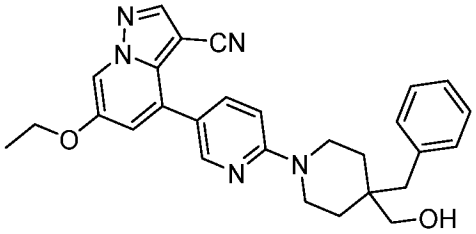


[002209] N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидрокси- 3-метилбутанамид

[002210] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 334,** заменяя 3-гидроксипропаннитрил на 3-гидрокси-3-

метилбутаннитрил.МС (apci) m/z = 553,2 (M+H).

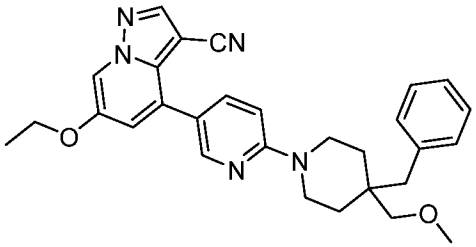
[002211] Пример 336



[002212] 4-(6-(4-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002213] К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (100,5 мг, 0,3560 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли гидрохлорид (4-бензилпиперидин-4-ил)метанола (151,5 мг, 0,6267 ммоль) и карбонат цезия (812,0 мг, 2,492 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$. Объединенные водные слои экстрагировали ДХМ, затем объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (118,2 мг, 0,2528 ммоль, 71,00% выход). МС (apci) m/z = 468,2 (M+H).

[002214] Пример 337

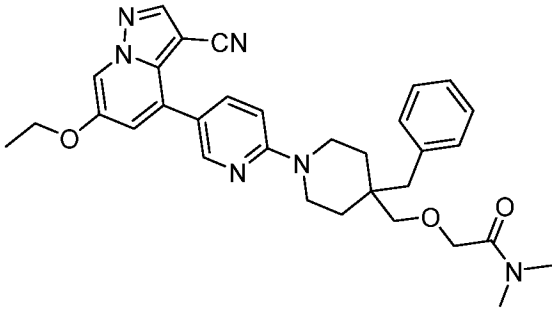


[002215] 4-(6-(4-бензил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002216] К раствору 4-(6-(4-бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P55**, 9,0 мг, 0,019 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 2,8 мг, 0,070 ммоль). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли метилйодид (0,021 мл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 мг, 0,0083 ммоль, 43% выход). МС (apci) m/z = 482,25 (M+H).

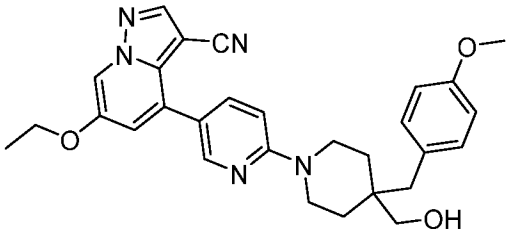
[002217] Пример 338



[002218] 2 -((4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-N,N-диметилацетамид

[002219] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 337**, заменяя метилйодид на 2-хлор-N, N-диметилацетамид.МС (apci) m/z = 553,2 (M+H).

[002220] Пример 339



[002221] 6-этокси-4-(6-(4-(гидроксиметил)-4-(4-метоксибензил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002222] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-формил-4-(4-метоксибензил)пиперидин-1-карбоксилата. В герметично закрытую трехгорлую колбу, через которую пропускали N_2, добавляли трет-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат (201,8 мг, 0,9462 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь охлаждали до -78 °C и перемешивали при этой температуре в течение 10 минут, при этом по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (3 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 40 мин, затем нагревали до комнатной температуры. Через 16 часов добавляли 1-(бромметил)-4-метоксибензол (0,3 мл, 2,058 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 24 часа при комнатной

температуре. В реакцию вливали воду, экстрагировали в EtOAc, и органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 315 мг, 0,946 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 234,2 (M+H-Boc).

[002223] Стадия 2: Получение 4-(4-метоксибензил)пиперидин-4-карбальдегида. К раствору трет-бутил-4-формил-4-(4-метоксибензил)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемо 315 мг, 0,946 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в ДХМ и 10% NH_4OH в MeOH и перемешивали в течение 15 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 220,8 мг, 0,9462 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 234,2 (M+H).

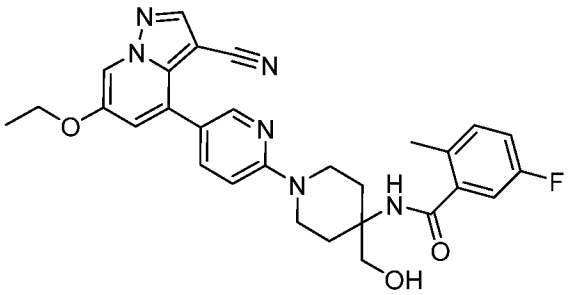
[002224] Стадия 3: Получение 6-этокси-4-(6-(4-формил-4-(4-метоксибензил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 40,3 мг, 0,143 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) добавляли 4-(4-метоксибензил)пиперидин-4-карбальдегид (66,6 мг, 0,286 ммоль) и карбонат цезия (465 мг, 1,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход 70,8 мг, 0,143 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 4. МС (apci) m/z = 496,2 (M+H).

[002225] Стадия 4: Получение 6-этокси-4-(6-(4-(гидроксиметил)-4-(4-метоксибензил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила.

MeOH (0,5 мл) добавляли к 6-этокси-4-(6-(4-формил-4-(4-метоксибензил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридину-3-карбонитрилу (предполагаемый 70,8 мг, 0,143 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 10 минут, при этом добавляли боргидрид натрия (103,5 мг, 2,736 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1,5 часа, затем вливали в воду и 2 М HCl. PH смеси доводили до 12 с помощью 2 М NaOH, и смесь экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные

органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18(0-70% ACN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие желаемый продукт, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$С получением указанного в заголовке соединения (1,1 мг, 0,00221 ммоль, 1,57% выход за четыре стадии). МС (apci) m/z = 498,3 (M+H).

[002226] Пример 340

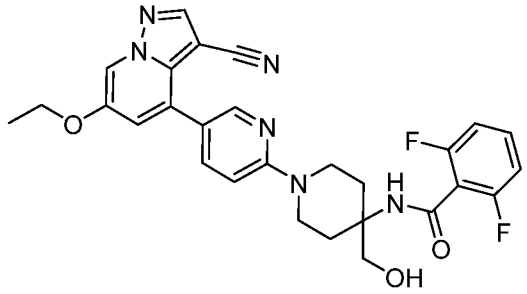
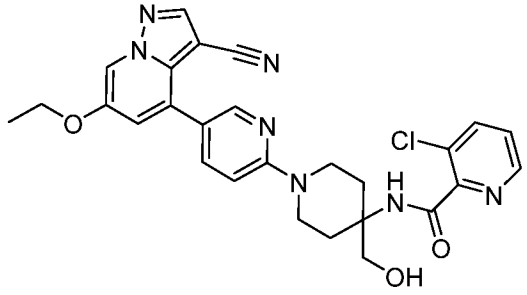
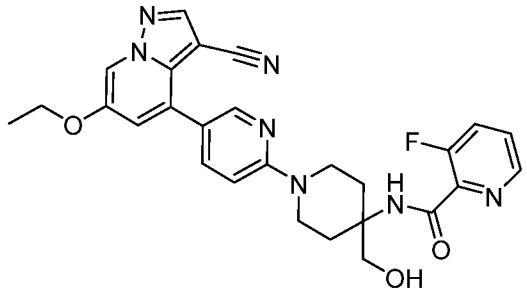


[002227] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

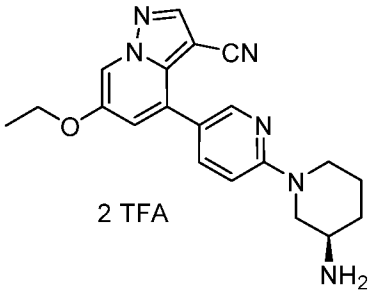
[002228] К раствору 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P56**, 30 мг, 0,0764 ммоль) в ДХМ (0,005 мл) добавляли 5-фтор-2-метилбензойную кислоту (11,8 мг, 0,0764 ммоль), DIEA (13,4 мкл, 0,0764 ммоль) и HATU (29,1 мг, 0,0764 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем очищали препаративной ВЭЖХ C18, элюируя градиентом 5-95% ацетонитрил/вода + 0,1% ТФК, затем хроматографией на силикагеле, элюируя (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-10% MeOH в EtOAcв качестве градиента элюента) с последующим растиранием ДХМ/MTBE 1:3 с получением указанного в заголовке соединения (23,8 мг, 0,045 ммоль, 59% выход). МС (apci) m/z = 529,2 (M+H).

[002229] Соединения из Таблицы SS были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 340,** заменяя 5-фтор-2-метилбензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица SS

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
341		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)-2, 6-дифторбензамид	533,20 (M+H)
342		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)пиколинамид	532,20 (M^+)
343		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)-3-фторпиколинамид	516,20 (M+H)

[002230] **Пример 344**

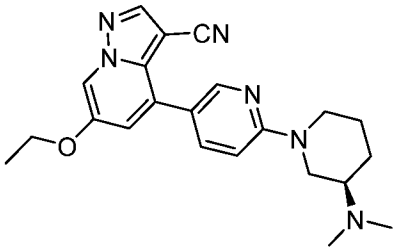


[002231] Бис(2,2,2-трифторацетат) (R)-4-(6-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-

этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[002232] В раствор трет-бутил (R)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (**интермедиат P57**, 30 мг, 0,0649 ммоль) в ДХМ (0,1 мл) добавляли ТФК (0,124 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (12 мг, выход 31%). МС (apci) m/z = 363,2 (M+H).

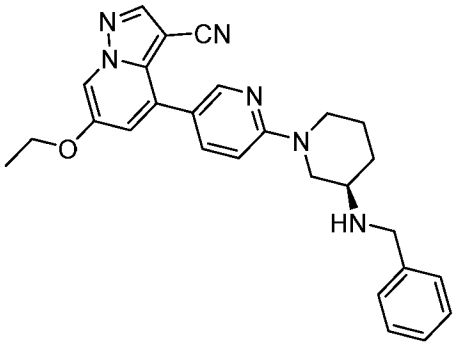
[002233] Пример 345



[002234] (R)-4-(6-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[002235] В раствор трет-бутил (R)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата (**интермедиат P57**, 30 мг, 0,0649 ммоль) в муравьиной кислоте (0,489 мл) добавляли формальдегид (0,195 мл, 2,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (10-90% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислоты в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК (2,0 мг, 0,00512 ммоль, выход 7,90%). МС (apci) m/z = 391,25 (M+H).

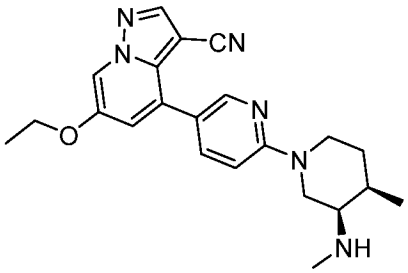
[002236] Пример 346



[002237] (R)-4-(6-(3-(бензиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002238] К раствору (R)-4-(6-(3-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**пример 344**, 10 мг, 0,0276 ммоль) в DMA (0,4 мл) добавляли ТЭА (0,0115 мл, 0,0828 ммоль) и (бромметил)бензол (0,003 мл, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (3,9 мг, выход 31%). МС (apci) m/z = 453,2 (M+H).

[002239] **Пример 347**



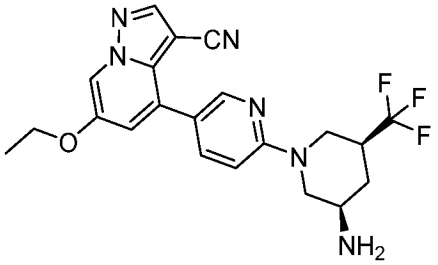
[002240] 6-этокси-4-(6-((3R, 4R)-4-метил-3-(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002241] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-3-ил) (метил)карбамата. К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 60 мг, 0,213 ммоль) в ДМСО (0,4 мл) добавляли карбонат калия (147 мг, 1,06 ммоль) и трет-бутилметил ((3R,4R)-4-метилпиперидин-3-ил)карбамат (146 мг, 0,638 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (72,5 мг, 0,148 ммоль, выход 69,5%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 491,3 (M+H).

[002242] Стадия 2: Получение 6-этокси-4-(6 -((3R, 4R)-4-метил-3-

(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. К раствору трет-бутил ((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидина -3-ил) (метил)карбамата (0,020 г, 0,0408 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в ИПС (0,204 мл, 1,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего ее выливали в воду и доводили до pH 10 добавлением 2 М $NaOH_{(водн.)}$. Раствор экстрагировали ДХМ и объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,0145 г, 0,0371 ммоль, выход 91,1%). МС (apci) m/z = 391,2 (M+H).

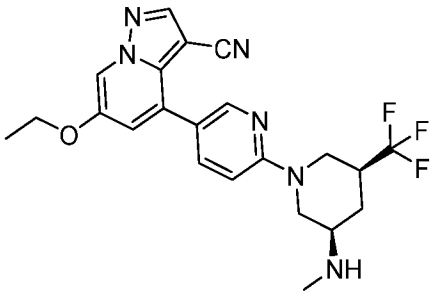
[002243] Пример 348



[002244] 4-(6-((3R, 5S)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[002245] В раствор трет-бутил((3R,5S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил пиперидин-3-ил)карбамата (**интермедиат P62**, 0,020 г, 0,038 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в ИПС (0,19 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc), получая указанное в заголовке соединение (0,0073 г, 0,017 ммоль, 45% выход). МС (apci) m/z = 431,2 (M+H).

[002246] Пример 349

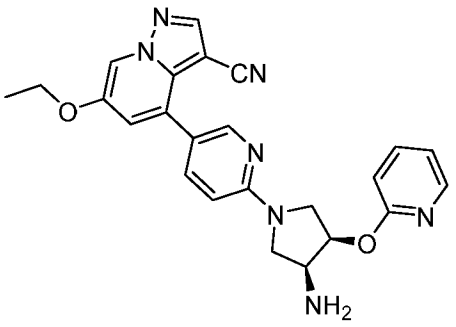


[002247] 6-этокси-4-(6 -((3R, 5S)-3-(метиламино)-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3 карбонитрил

[002248] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3R, 5S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)(метил)карбамата. Раствор трет-бутила ((3R, 5S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)карбамата (**интермедиат P62**, 0,020 г, 0,038 ммоль) в DMA (0,5 мл) охлаждали до 0 °C, затем добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 0,0090 г, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 минут, при этом добавляли йодметан (0,016 г, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительных 24 часа. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,010 мг, 0,018 ммоль, выход 49%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 545,25 (M+H).

[002249] Стадия 2: Получение 6-этокси-4-(6 -((3R, 5S)-3-(метиламино)-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутила ((3R,5S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)(метил)карбамата (0,010 г, 0,018 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) добавляли 5 М HCl в ИПС (0,2 мл, 0,018 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc), получая указанное в заголовке соединение (0,0045 г, 0,010 ммоль, 55% выход). МС (apci) m/z = 445,2 (M+H).

[002250] Пример 350



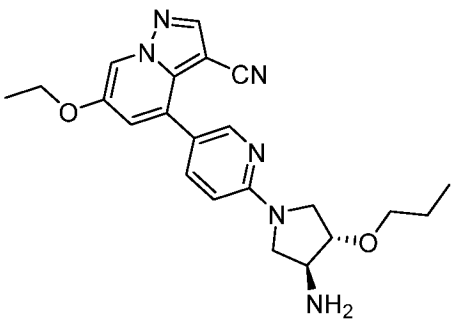
[002251] 4-(6-((3S, 4R)-3-амино-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-

этоксипиразоло[1,5-a]пиридин 3-карбонитрил

[002252] Стадия 1: Получение 4-(6-((3S, 4R)-3-азидо-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-((3S, 4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P58**, 0,050 г, 0,128 ммоль) в смеси ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) добавляли пиридин-2-ол (0,0244 г, 0,256 ммоль) и трифенилфосфан (0,0672 г, 0,256 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0350 мл, 0,256 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,014 мг, 0,0299 ммоль, выход 23,4%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 468,1 (M+H).

[002253] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3S, 4R)-3-амино-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6 -((3S, 4R)-3-азидо-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,013 г, 0,028 ммоль) в смеси MeOH/EtOAc 1:1 (2 мл) добавляли 10% палладий на углероде (0,33 мг, 0,0028 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 56%). МС (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002254] Пример 351



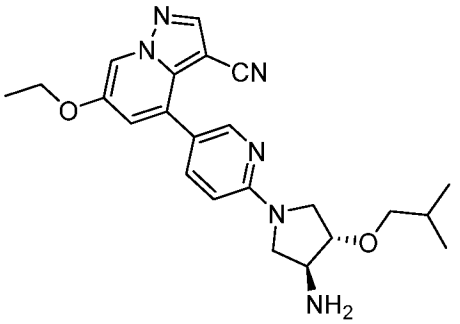
[002255] 4-(6-((3S, 4S)-3-амино-4-пропоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-

этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002256] Стадия 1: Получение 4-(6 -((3S, 4S)-3-азидо-4-пропоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила. К раствору 4-(6 -((3S, 4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P58,** 0,027 г, 0,069 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,029 г, 0,21 ммоль) и 1-йодпропан (0,021 мл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 48 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 0,030 мг, 0,069 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 433,2 (M+H).

[002257] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3S, 4S)-3-амино-4-пропоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила. К раствору 4-(6 -((3S, 4S)-3-азидо-4-пропоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,022 г, 0,051 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 10% палладий на углероде (0,012 г, 0,010 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,0026 мг, 0,0064 ммоль, выход 13% за две стадии). МС (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[002258] Пример 352

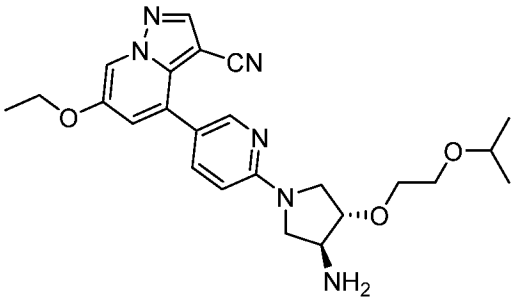


[002259] 4-(6-((3S, 4S)-3-амино-4-изобутоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002260] Стадия 1: Получение 4-(6 -((3S, 4S)-3-азидо-4-изобутоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6 -((3S, 4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P58**, 0,027 г, 0,069 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,029 г, 0,21 ммоль) и 1-бром-2-метилпропан (0,024 мл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 120 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 0,031 мг, 0,069 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 447,1 (M+H).

[002261] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3S, 4S)-3-амино-4-изобутоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила. К раствору 4-(6-((3S, 4S)-3-азидо-4-изобутоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,015 г, 0,034 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 10% палладий на углероде (0,012 г, 0,010 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,0033 мг, 0,0078 ммоль, выход 23% за две стадии). МС (apci) m/z = 421,25 (M+H).

[002262] Пример 353



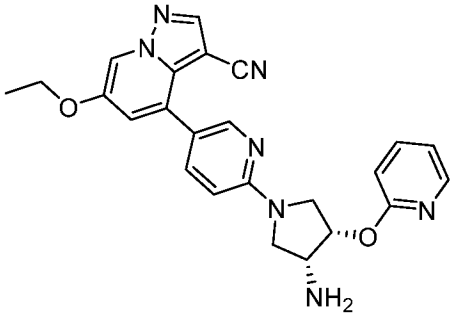
[002263] 4-(6-((3S, 4S)-3-амино-4-(2-изопропоксиэтокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002264] Стадия 1: Получение 4-(6 -((3S, 4S)-3-азидо-4-(2-изопропоксиэтокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-

карбонитрила. К раствору 4-(6 -((3S, 4S)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P58**, 0,040 г, 0,10 ммоль) в DMA (0,7 мл) добавляли карбонат цезия (0,17 г, 0,51 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)пропан (0,086 г, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 96 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 0,048 мг, 0,10 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2.

[002265] Стадия 2: Получение 4-(6-((3S, 4S)-3-амино-4-(2-изопропоксиэтокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6 -((3S, 4S)-3-азидо-4-(2-изопропоксиэтокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,048 г, 0,010 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли 10% палладий на углероде (0,010 г, 0,010 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,017 ммоль, выход 16% за две стадии). МС (apci) m/z = 452,3 (M+H).

[002266] Пример 354



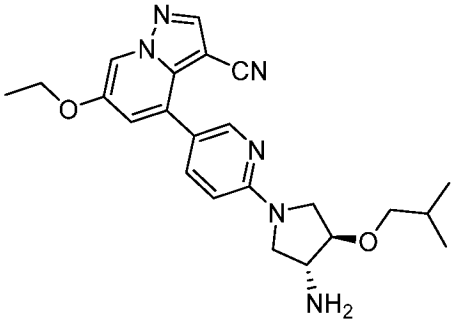
[002267] 4-(6-((3R, 4S)-3-амино-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин 3-карбонитрил

[002268] Стадия 1: Получение 4-(6 -((3R, 4S)-3-азидо-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-((3R, 4R)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-

а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P59**, 0,050 г, 0,128 ммоль) в смеси ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) добавляли пиридин-2-ол (0,0244 г, 0,256 ммоль) и трифенилфосфан (0,0672 г, 0,256 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0350 мл, 0,256 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,025 мг, 0,0535 ммоль, выход 41,8%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 468,1 (M+H).

[002269] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3R, 4S)-3-амино-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-((3R, 4S)-3-азидо-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (0,022 г, 0,0471 ммоль) в смеси MeOH/EtOAc 1:1 (2 мл) добавляли 10% палладий на углероде (0,56 мг, 0,0047 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Твердые вещества удаляли вакуумным фильтрованием, а фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,0297 ммоль, выход 0,0297%). МС (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002270] **Пример 355**



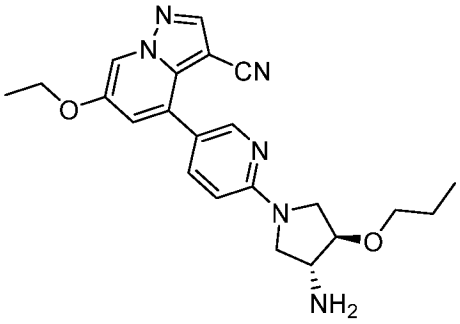
[002271] 4-(6-((3R, 4R)-3-амино-4-изобутоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[002272] Стадия 1: Получение 4-(6-((3R, 4R)-3-азидо-4-изобутоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3- карбонитрила. К раствору 4-(6 -((3R, 4R)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-

этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P59**, 0,025 г, 0,064 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,027 г, 0,19 ммоль) и 1-бром-2-метилпропан (0,022 мл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 120 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 0,029 мг, 0,064 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 447,2 (M+H).

[002273] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3R, 4R)-3-амино-4-изобутоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила. К раствору 4-(6 -((3R, 4R)-3-азидо-4-изобутоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,014 г, 0,032 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 10% палладий на углероде (0,012 г, 0,010 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 0,0024 ммоль, выход 7,3% за две стадии). МС (apci) m/z = 421,3 (M+H).

[002274] Пример 356



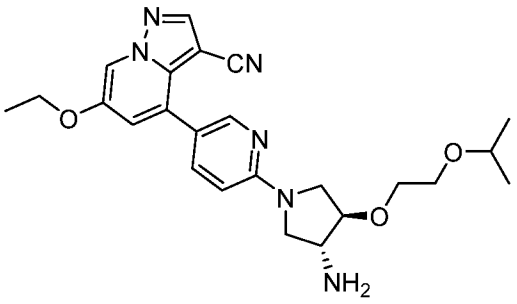
[002275] 4-(6-((3R, 4R)-3-амино-4- пропоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002276] Стадия 1: Получение 4-(6 -((3R, 4R)-3-азидо-4-пропоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6 -((3R, 4R)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P59**, 0,025 г, 0,064 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли

карбонат калия (0,027 г, 0,19 ммоль) и 1-йодпропан (0,019 мл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 48 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 0,028 мг, 0,064 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 433,2 (M+H).

[002277] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3R, 4R)-3-амино-4-пропоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-((3R, 4R)-3-азидо-4-пропоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,017 г, 0,039 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 10% палладий на углероде (0,0093 г, 0,0079 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Твердые вещества удаляли вакуумным фильтрованием, а фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,0026 мг, 0,0064 ммоль, выход 16% за две стадии). МС (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[002278] Пример 357



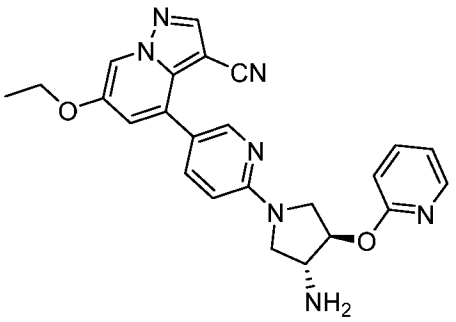
[002279] 4-(6-((3R, 4R)-3-амино-4-(2-изопропоксиэтокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002280] Стадия 1: Получение 4-(6 -((3R, 4R)-3-азидо-4-(2-изопропоксиэтокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-((3R, 4R)-3-азидо-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P59**, 0,025 г, 0,064 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (0,10 г, 0,32 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)пропан (0,053 г, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в

течение 96 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,031 г, 0,064 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2.

[002281] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3R, 4R)-3-амино-4-(2-изопропоксиэтокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 4-(6-((3R, 4R)-3-азидо-4-(2-изопропоксиэтокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,031 г, 0,064 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли 10% палладий на углероде (0,010 г, 0,010 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,0043 мг, 0,0095 ммоль, выход 15% за две стадии). МС (apci) m/z = 452,3 (M+H).

[002282] **Пример 358**



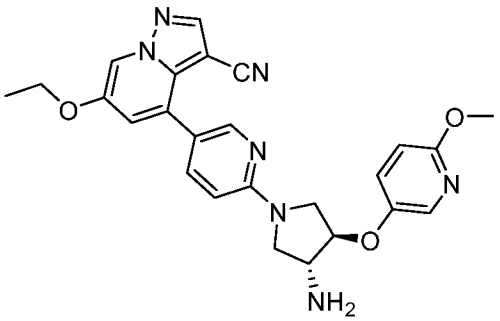
[002283] 4-(6-((3R, 4R)-3-амино-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002284] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-3-ил)карбамата. К раствору трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамата (**интермедиат P60**, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в смеси ДХМ/ТГФ 1:1 (0,75 мл) добавляли пиридин-2-ол (0,0123 г, 0,129 ммоль) и трифенилфосфан (0,0339 г, 0,129 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,035 г, 0,0646 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2.

[002285] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3R, 4R)-3-амино-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутила ((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин)-2-илокси)пирролидин-3-ил)карбамата (0,035 г, 0,0646 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 6 М HCl в ИПС (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде. Добавляли 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (0,0073 г, 0,0165 ммоль, 25,6% выход за две стадии). МС (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002286] **Пример 359**



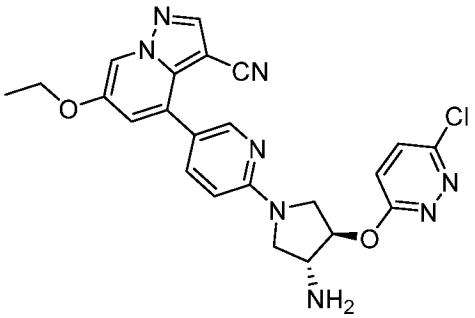
[002287] 4-(6-((3R, 4R)-3-амино-4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002288] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-3-ил)карбамата. К раствору трет-бутил((3R, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамата (**интермедиат Р60**, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в смеси ДХМ/ТГФ 1:1 (0,75 мл) добавляли 5-метоксипиридин-2-ол (0,0162

г, 0,129 ммоль) и трифенилфосфан (0,0339 г, 0,129) ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,037 г, 0,0646 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2.

[002289] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3R, 4R)-3-амино-4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6- этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин)-2-илокси)пирролидин-3-ил)карбамата (0,037 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) добавляли 6 М HCl в ИПС (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде. Добавляли 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (0,0065 г, 0,0138 ммоль, 21,3% выход за две стадии). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[002290] Пример 360



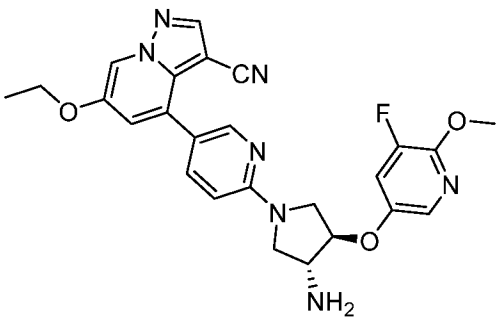
[002291] 4-(6-((3R, 4R)-3-амино-4-((6-хлорпиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002292] Стадия 1: Получение трет-бутила((3R, 4R)-4-((6-хлорпиридазин-3-ил)окси)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a])пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-

ил)карбамата. К раствору трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамата (**интермедиат Р60**, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в смеси ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) добавляли 6-хлорпиридазин-3-ол (0,0169 г, 0,129 ммоль) и трифенилфосфан (0,0339 г, 0,129 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,031 г, 0,0646 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2.

[002293] Стадия 2: Получение 4-(6-((3R, 4R)-3-амино-4-((6-хлорпиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6- этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил ((3R, 4R)-4-((6-хлорпиридазин-3-ил)окси)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (0,031 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) добавляли 6 М HCl в ИПС (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде. Добавляли 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (0,013 г, 0,0273 ммоль, 42,2% выход за две стадии). МС (apci) m/z = 477,1 (M+H).

[002294] Пример 361



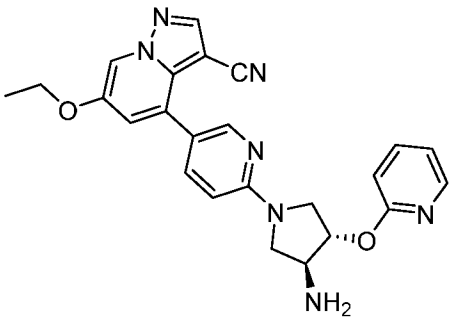
[002295] 4-(6 -((3R, 4R)-3-амино-4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-

ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[002296] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-3-ил)карбамата. К раствору трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин -3-ил)карбамата (**интермедиат Р60**, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в смеси ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) добавляли 5-фтор-6-метоксипиридин-3-ол (0,0185 г, 0,129 ммоль) и трифенилфосфан (0,0339 г, 0,129 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и добавляли диизопропил (Е)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,038 г, 0,0646 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2.

[002297] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3R, 4R)-3-амино-4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ила)пиридин-3-ила)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутила ((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((5-Фтор-6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-3-ил)карбамата (0,038 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) добавляли 6 М HCl в ИПС (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде. Добавляли 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (0,0014 г, 0,00286 ммоль, 4,43% выход за две стадии). МС (apci) m/z = 490,2 (M+H).

[002298] Пример 362



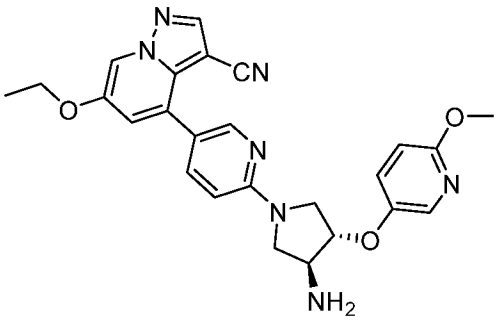
[002299] 4-(6-((3S, 4S)-3-амино-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин 3-карбонитрил

[002300] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-3-ил)карбамата. К раствору трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин -3-ил)карбамата (**интермедиат P61**, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в ДХМ/ТГФ 1:1 (0,75 мл) добавляли пиридин-2-ол (0,0123 г, 0,129 ммоль) и трифенилфосфан (0,0339 г, 0,129 ммоль), Реакционную смесь продували аргоном и добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,035 г, 0,0646 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 542,3 (M+H).

[002301] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3S, 4S)-3-амино-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин)-2-илокси)пирролидин-3-ил)карбамата (0,035 г, 0,0646 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 6 М HCl в ИПС (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде. Добавляли 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (0,0101 г, 0,0229 ммоль, 35,4% выход

за две стадии). МС (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002302] Пример 363



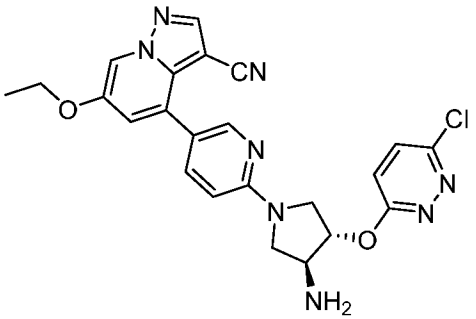
[002303] 4-(6-((3S,4S)-3-амино-4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002304] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-3-ил)карбамата. К раствору трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамата (**интермедиат P61**, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в смеси ДХМ/ТГФ 1:1 (0,75 мл) добавляли 5-метоксипиридин-2-ол (0,0162 г, 0,129 ммоль) и трифенилфосфан (0,0339 г, 0,129) ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,037 г, 0,0646 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 572,3 (M+H).

[002305] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3S, 4S)-3-амино-4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин)-2-илокси)пирролидин-3-ил)карбамат (0,037 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) добавляли 6 М HCl в ИПС (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде. Добавляли 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через

фазоразделительный фильтр, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (0,0112 г, 0,0238 ммоль, 36,8% выход за две стадии). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[002306] Пример 364



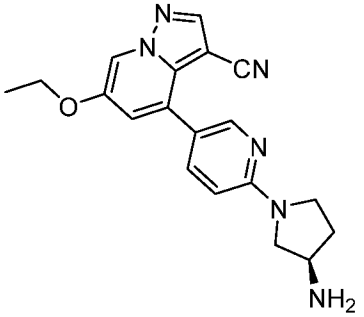
[002307] 4-(6-((3S,4S)-3-амино-4-((6-хлорпиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002308] Стадия 1: Получение трет-бутил ((3S, 4S)-4-((6-хлорпиридазин-3-ил)окси)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a])пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата. К раствору трет-бутил((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин -3-ил)карбамата (**интермедиат P61**, 0,030 г, 0,0646 ммоль) в смеси ДХМ/ТГФ 1:1 (0,7 мл) добавляли 6-хлорпиридазин-3-ол (0,0169 г, 0,129 ммоль) и трифенилфосфин (0,0339 г, 0,129) ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и добавляли диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,0176 мл, 0,129 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,031 г, 0,0646 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 577,2 (M+H).

[002309] Стадия 2: Получение 4-(6 -((3S, 4S)-3-амино-4-((6-хлорпиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил ((3S, 4S)-4-((6-хлорпиридазин-3-ил)окси)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин- 4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (0,031 г, 0,0646) в ДХМ (2 мл) добавляли 6 М HCl в ИПС (2 мл) и перемешивали при

комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде. Добавляли 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (0,0096 г, 0,0201 ммоль, 31,2% выход за две стадии). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

[002310] Пример 365



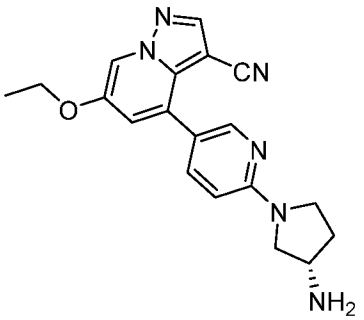
[002311] (R)-4-(6-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002312] Стадия 1: Получение трет-бутил (R)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ила) карбамата. К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,025 г, 0,0886 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,0771 мл, 0,443 ммоль) и трет-бутил (R)-пирролидин-3-илкарбамат (0,0330 г, 0,177 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (40-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,040 г, 0,0886 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002313] Стадия 2: Получение (R)-4-(6-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила В раствор трет-бутил (R)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (0,040 г,

0,0886 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли 5 М HCl в ИПС (1,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в ДХМ. Добавляли 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,0227 г, 0,0652 ммоль, выход 73,6% за две стадии). МС (apci) m/z = 349,2 (M+H).

[002314] Пример 366



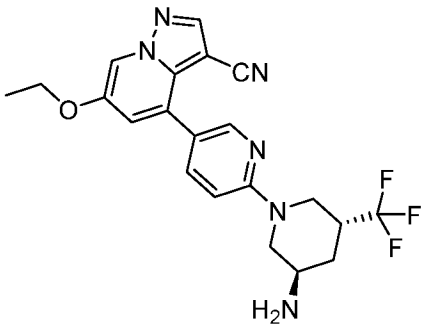
[002315] (S)-4-(6-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[002316] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата. К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р6**, 0,025 г, 0,0886 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,0771 мл, 0,443 ммоль) и трет-бутил(S)-пирролидин-3-илкарбамат (0,0396 г, 0,213 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (40-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход 0,040 г, 0,0886 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002317] Стадия 2: Получение(S)-4-(6-(3-аминопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (0,040 г, 0,0886 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли 5 М HCl в ИПС (1,5 мл) и перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в ДХМ. Добавляли 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,0236 г, 0,0677 ммоль, выход 63,7% за две стадии). МС (apci) m/z = 349,1 (M+H).

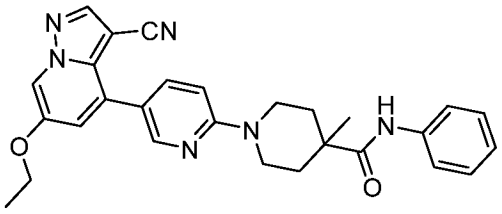
[002318] Пример 367



[002319] 4-(6-((3R, 5R)-3-амино-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002320] К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р6**, 0,050 г, 0,18 ммоль) в ДМСО (0,35 мл) добавляли карбонат цезия (0,23 г, 0,71 ммоль) и трет-бутил ((3R,5R)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)карбамат (0,052 г, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 105 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента) с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Финальные фракции продукта промывали 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,0085 г, 0,020 ммоль, выход 11%). МС (apci) m/z = 431,2 (M+H).

[002321] Пример 368



[002322] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамид

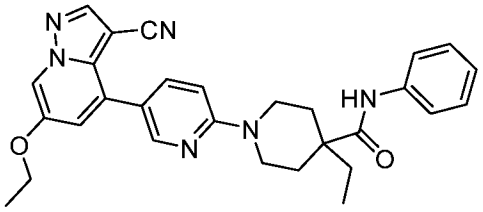
[002323] Стадия 1: Получение трет-бутил-4-метил-4-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 1-Boc-4-метилпиперидин-4-карбоксамиди (717,3 мг, 2,948 ммоль) и HATU (1345 мг, 3,538 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли DIEA (1,027 мл, 5,896 ммоль) и анилин (0,2585 мл, 3,243 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (предполагаемый теоретический выход, 938,6 мг, 2,948 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 219,2 (M+H-Boc).

[002324] Стадия 2: Получение 4-метил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамида. В раствор трет-бутил-4-метил-4-(фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (938,6 мг, 2,948 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл, 26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (240,9 мг, выход 37% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 219,2 (M+H).

[002325] Стадия 3: Получение 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамида. К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 0,030 г, 0,108 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли ТЭА (0,073 мл, 0,538 ммоль) и 4-метил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамид (0,0705 г, 0,323 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 20 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем

сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,0227 г, 0,0472 ммоль, выход 44%). МС (apci) m/z = 481,2 (M+H).

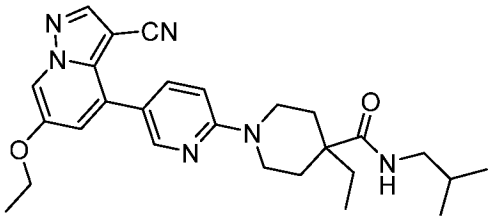
[002326] Пример 369



[002327] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамид

[002328] К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 20,8 мг, 0,0737 ммоль) в DMA (0,3 мл) добавляли ТЭА (0,0502 мл, 0,368 ммоль) и 4-этил-N-фенилпиперидин-4-карбоксамид (**интермедиат R15**, 51,4 мг, 0,221 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (36,4 мг, 0,0166 ммоль, выход 22,5%). МС (apci) m/z = 495,3 (M+H).

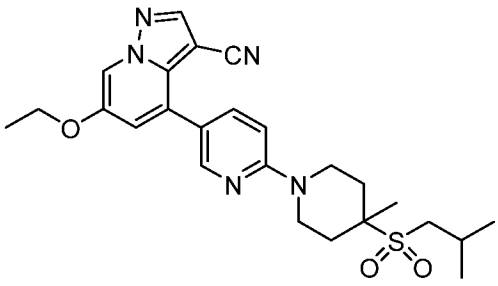
[002329] Пример 370



[002330] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-этил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[002331] К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 21,4 мг, 0,0758 ммоль) в DMA (0,25 мл) добавляли ТЭА (0,0517 мл, 0,379 ммоль) и 4-этил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид (**интермедиат R16**, 48,3 мг, 0,227 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 14 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4\ (тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% MeOH [+ 2% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (25,6 мг, 0,0539 ммоль, выход 71,1%). МС (apci) m/z = 475,3 (M+H).

[002332] **Пример 371**



[002333] 6-этокси-4-(6-(4-(изобутилсульфонил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002334] Стадия 1: Получение 6-бензил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октана. В раствор гидрида натрия (60% масс./масс., 4,07 г, 102 ммоль) в ДМСО (200 мл) порциями добавляли йодид триметилсульфоксония (22,4 г, 102 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 мин.

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 1-бензил-4-пиперидон (14,0 мл, 78,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc [+ 2% ТЭА] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6,5 г, 32,0 ммоль, выход 40,9%) с достаточной чистотой для стадии 2.

[002335] Стадия 2: Получение 6-бензил-1-тиа-6-азаспиро[2,5]октана. К раствору 6-бензил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октана (6,50 г, 32,0 ммоль) в MeOH (130 мл) добавляли тиомочевину (2,68 г, 35,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-75% EtOAc [+ 2% ТЭА] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (4,84 г, 22,1 ммоль, выход 69%) с достаточной чистотой для стадии 3.

[002336] Стадия 3: Получение 1-бензил-4-метилпиперидин-4-тиола. Через раствор 6-бензил-1-тиа-6-азаспиро[2,5]октана (4,84 г, 22,1 ммоль) в ТГФ (110 мл) продували N_2 и охлаждали до 0 °C. К этому раствору добавляли литийалюминийгидрид (33,1 мл, 33,1 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. В реакционную смесь по каплям добавляли дополнительное количество воды и 1 М NaOH. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты промывали водой, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,22 г, 10,0 ммоль, выход 45,5%) достаточной чистоты для стадии 4.

[002337] Стадия 4: Получение 1-бензил-4-(изобутилтио)-4-метилпиперидина. В раствор 1-бензил-4-метилпиперидин-4-тиола (1,36 г, 6,144 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли карбонат калия (2,547 г, 18,43 ммоль) и 1-бром-2-метилпропан (0,8017 мл, 7,373 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным

$Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-95% EtOAc [+ 2% ТЭА] в ДХМ в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и упаривали при пониженном давлении, а остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (281,3 мг, 1,014 ммоль, выход 16,5% на двух стадиях) с достаточной чистотой для стадии 5.

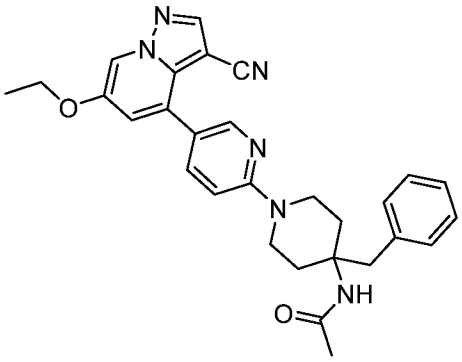
[002338] Стадия 5: Получение 1-бензил-4-(изобутилсульфонил)-4-метилпиперидина. В раствор 1-бензил-4-(изобутилтио)-4-метилпиперидина (10,138 мл, 1,014 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (681,6 мг, 3,041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 10% $Na_2CO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (206 мг, 0,6657 ммоль, выход 66,5% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 6.

[002339] Стадия 6. Получение 4-(изобутилсульфонил)-4-метилпиперидина. В раствор 1-бензил-4-(изобутилсульфонил)-4-метилпиперидина (206,0 мг, 0,666 ммоль) в EtOH (6,7 мл) добавляли палладий на углероде (5%, 70,8 мг, 0,0333 ммоль). Через реакционную смесь продували N_2, затем H_2 и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 16 часов. Твердые вещества удаляли вакуумным фильтрованием и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (144,6 мг, 0,659 ммоль, выход 99%) с достаточной чистотой для стадии 7.

[002340] Стадия 7. Получение 6-этокси-4-(6-(4-(изобутилсульфонил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р6**, 118,2 мг, 0,4187 ммоль) в ДМСО (4,2 мл) добавляли 4-(изобутилсульфонил)-4-метилпиперидин

(137,8 мг, 0,6281 ммоль) и DIEA (0,1459 мл, 0,8375 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (72,5 г, 0,1505 ммоль, выход 36%). МС (apci) m/z = 482,2 (M+H).

[002341] Пример 372



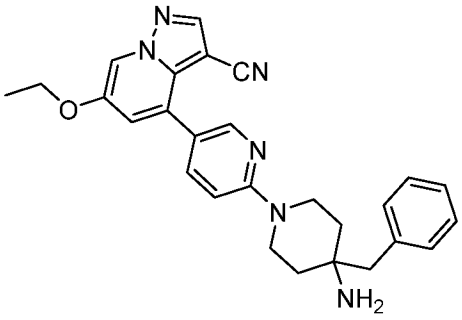
[002342] N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид

[002343] Стадия 1: Получение N-(4-бензилпиперидин-4-ил)ацетамида. Раствор 4-бензилпиперидин-4-ола (0,100 г, 0,523 ммоль) в ACN (0,5 мл) охлаждали до 0 °C, а затем по каплям добавляли серную кислоту (98%, 0,418 мл, 7,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и медленно добавляли 2M NaOH до щелочной среды. Раствор экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,102 г, 0,439 ммоль, выход 84%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 233,2 (M+H).

[002344] Стадия 2: Получение N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамида. К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила

(**интермедиат P6**, 0,060 г, 0,213 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли DIEA (0,184 мл, 1,06 ммоль) и N-(4-бензилпиперидин-4-ил)ацетамид (0,0988 г, 0,425 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь вливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,072 мг, 0,146 ммоль, выход 68,5%). МС (apci) m/z = 495,2 (M+H).

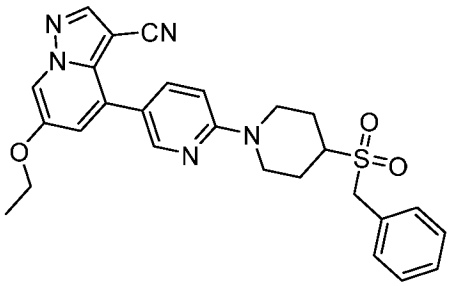
[002345] Пример 373



[002346] 4-(6-(4-амино-4-бензилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002347] К раствору N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил) ацетамида (**Пример 372**, 0,020 г, 0,040 ммоль) в смеси ТГФ/ДХМ 1:1 (0,7 мл) добавляли пропан-2-олат титана (IV) (0,048 мл, 0,16 ммоль) и дифенилсилан (0,030 г, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем выливали в воду. Смесь экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и промывали 2 М NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты пропускали через фазоразделительный фильтр, затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,0030 г, 0,0066 ммоль, 16% выход). МС (apci) m/z = 453,3 (M+H).

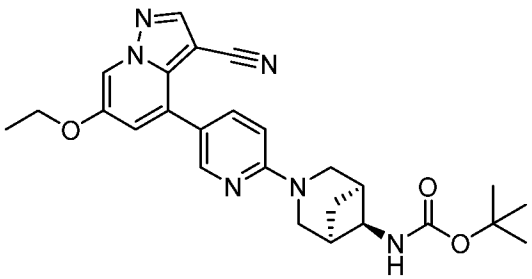
[002348] Пример 374



[002349] 4-(6-(4-(бензилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002350] К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 21,3 мг, 0,0755 ммоль) в DMA (0,35 мл) добавляли ТЭА (0,0526 мл, 0,377 ммоль) и 4-(бензилсульфонил)пиперидин (52,4 мг, 0,219 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ/ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,0255 ммоль, выход 34%). МС (apci) m/z = 502,2 (M+H).

[002351] Пример 375

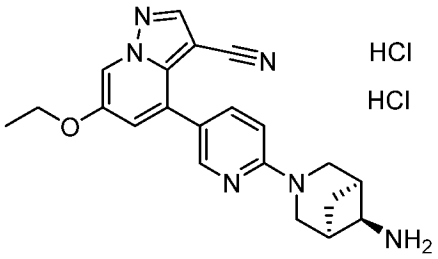


[002352] трет-бутил ((1R,5S,6R)-3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата

[002353] К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-

карбонитрила (**интермедиат P6**, 80 мг, 0,283 ммоль) в ДМСО (0,567 мл) добавляли трет-бутил ((1R,5S,6R)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамат (72,2 мг, 0,340 ммоль) и DIEA (0,148 мл, 0,850 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 17 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали в течение 1 часа. Полученный осадок выделяли вакуумной фильтрацией и последовательно промывали на фильтре водой и гептаном, получая указанное в заголовке соединение (130 мг, 0,266 ммоль, выход 94%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

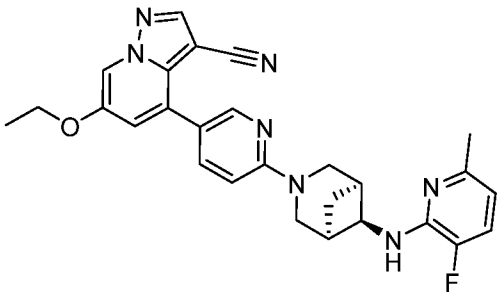
[002354] Пример 376



[002355] Дигидрохлорид 4-(6-((1R,5S,6R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002356] К раствору трет-бутил ((1R,5S,6R)-3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата (**пример 375**, 130 мг, 0,274 ммоль) в MeOH (0,548 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре HCl (37% масс./масс., 0,457 мл, 5,48 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Суспензию фильтровали при пониженном давлении и выделенное твердое вещество промывали на фильтре MeOH и MTBE с получением указанного в заголовке соединения (114 мг, 0,252 ммоль, выход 92%). МС (apci) m/z = 375,2 (M+H).

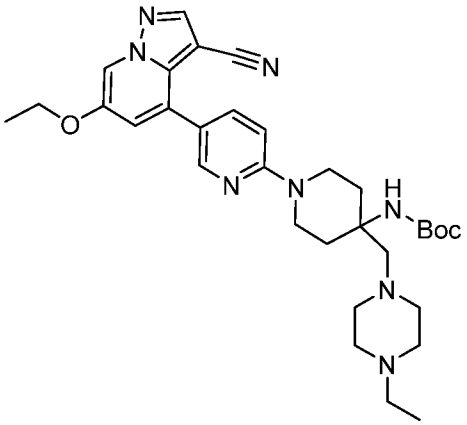
[002357] Пример 377



[002358] 6-этокси-4-(6-((1R,5S,6R)-6-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002359] К смеси дигидрохлорид 4-(6 -((1R,5S,6R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**пример 376**, 25 мг, 0,056 ммоль) и 2,3-дифтор-6-метилпиридина (11 мг, 0,084 ммоль) в ДМСО (0,112 мл) добавляли DIEA (0,049 мл, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 24 часов, затем 150 °C в течение дополнительных 24 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (7,7 мг, 0,015 ммоль, 28%). МС (apci) m/z = 484,2 (M+H).

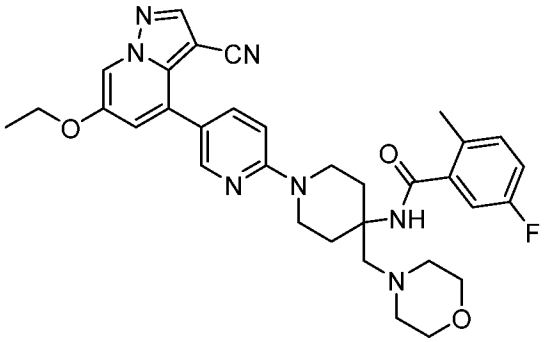
[002360] Пример 378



[002361] трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002362] К раствору трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P71**, 0,225 г, 0,459 ммоль), в DCE (2,29 мл) добавляли 1-этилпиперазин (0,157 г, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,146 г, 0,688 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 16 часов. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,149 мг, 0,253 ммоль, выход 55%). МС (apci) m/z = 589,4 (M+H).

[002363] Пример 379



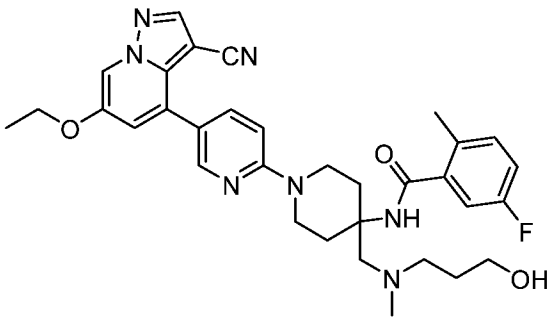
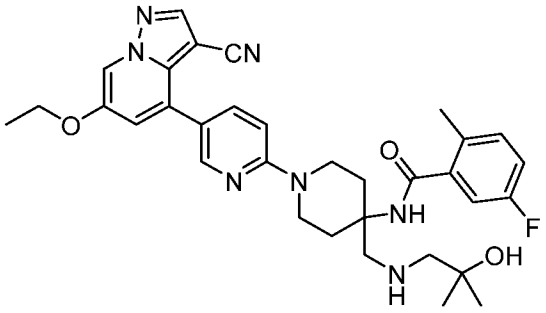
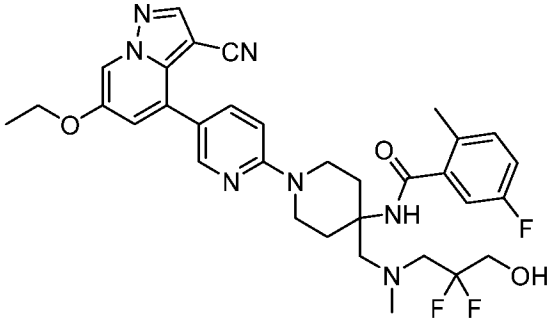
[002364] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002365] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)-5 -фтор-2-метилбензамида (**интермедиат P70**, 0,0196 г, 0,03722 ммоль) в DCE (0,1861 мл) добавляли морфолин (0,009661 мл, 0,1117 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,01183 г, 0,05583 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-10% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,0172 г, 0,02878 ммоль, 77% выход). МС (apci) m/z = 598,3 (M+H).

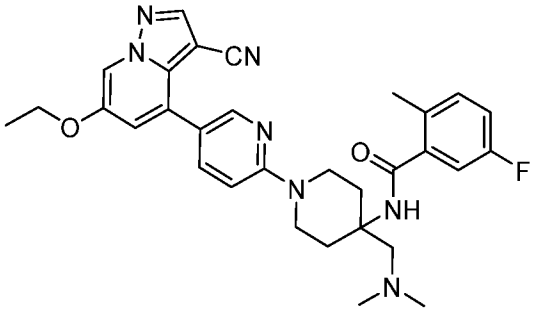
[002366] Соединения из Таблицы TT были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 379,** заменяя морфолин на соответствующий амин. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица TT

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
380		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(((3-гидроксипропил)(метил)амино)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид	600,30 (M+H)
381		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид	600,30 (M+H)
382		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(((2,2-дифтор-3-гидроксипропил)(метил)амино)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид	636,40 (M+H)

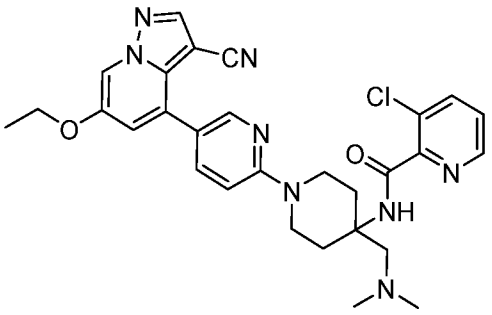
[002367] Пример 383



[002368] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002369] К раствору 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P72**, 7 мг, 0,017 ммоль) в ДМФА (0,334 мл) добавляли 5-фтор-2-метилбензойную кислоту (5,1 мг, 0,033 ммоль), HATU (13 мг, 0,033 ммоль) и DIEA (0,015 мл, 0,083 мл ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 1-10% MeOH в EtOAc с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 0,0090 ммоль, 54% выход). МС (apci) m/z = 556,2 (M+H).

[002370] **Пример 384**

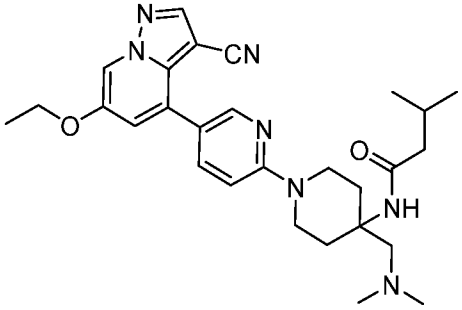


[002371] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин 4-ил)пиколинамид

[002372] К смеси 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P72**, 0,050 г, 0,119 ммоль) в ДМСО (0,795 мл) добавляли 3-хлорпиколиновую кислоту (0,0282 г, 0,179 ммоль), затем основание Хунига (0,0934 мл, 0,536 ммоль) и HATU (0,0906 г, 0,238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический экстракт

промывали насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,0108 г, 0,0193 ммоль, выход 16,2%). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

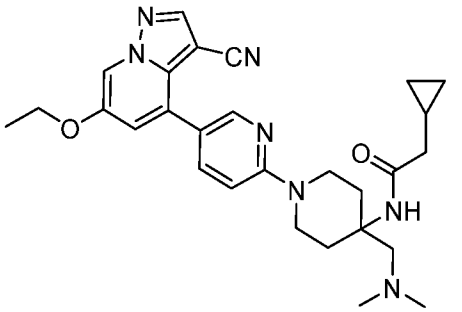
[002373] Пример 385



[002374] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002375] К раствору 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P72**, 40 мг, 0,095 ммоль) в ДХМ (0,953 мл) добавляли изовалерилхлорид (11 мг, 0,095 ммоль) и ТЭА (0,027 мл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 часа. Реакционную смесь разбавляли смесью 4:1 ДХМ:ИПС и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4\ (тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (48 мг, 0.095 ммоль, выход 100%). МС (apci) m/z = 504,3 (M+H).

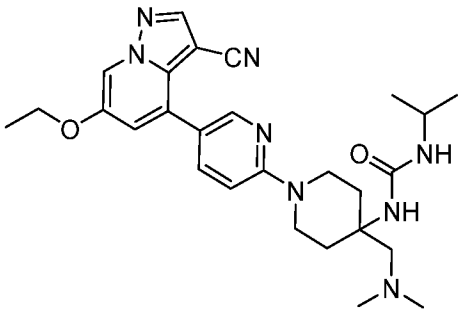
[002376] Пример 386



[002377] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-2-циклопропилацетамид

[002378] Соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 385**, заменяя изовалерилхлорид на 2-циклопропилацетилхлорид.ЖХМС m/z = 502,3 (M+H).

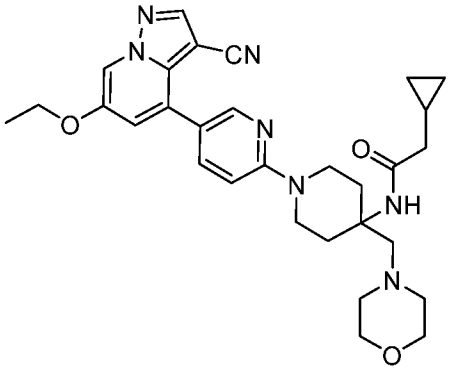
[002379] **Пример 387**



[002380] 1-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропилмочевина

[002381] К раствору 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P72**, 30 мг, 0,072 ммоль) и DIEA (125 мкл, 0,715 ммоль) в DMA (1,43 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (17 мг, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. К реакционной смеси добавляли пропан-2-амин (31 мкл, 0,358 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 11%). МС (apci) m/z = 505,3 (M+H).

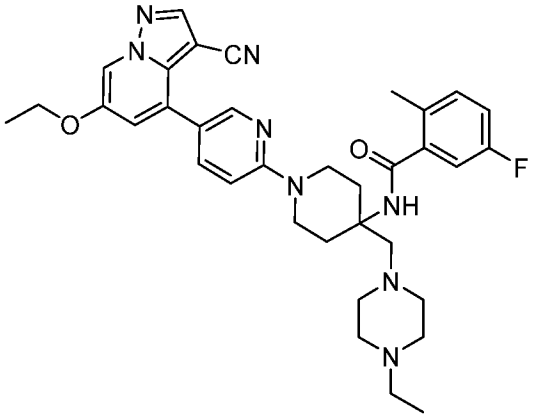
[002382] **Пример 388**



[002383] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-2-циклопропилацетамид

[002384] К раствору 4-(6-(4-амино-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P73,** 30 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (0,650 мл) добавляли ТЭА (0,018 мл, 0,13 ммоль) и циклопропилацетилхлорид (9,2 мг, 0,078 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью 4:1 ДХМ:ИПС и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, 0.064 ммоль, выход 99%). МС (apci) m/z = 544,3 (M+H).

[002385] **Пример 389**



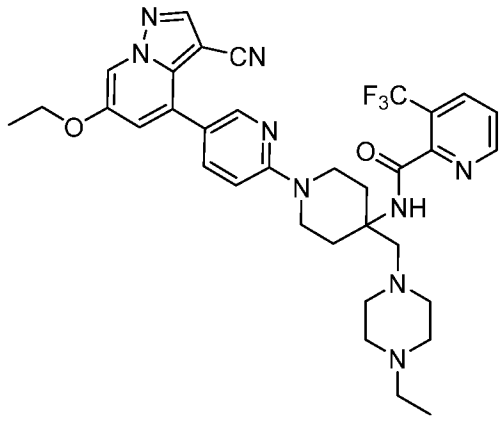
[002386] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002387] В раствор дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P74,** 20 мг, 0,0356 ммоль) в ДМФА (0,356 мл) добавляли 5-фтор-2-

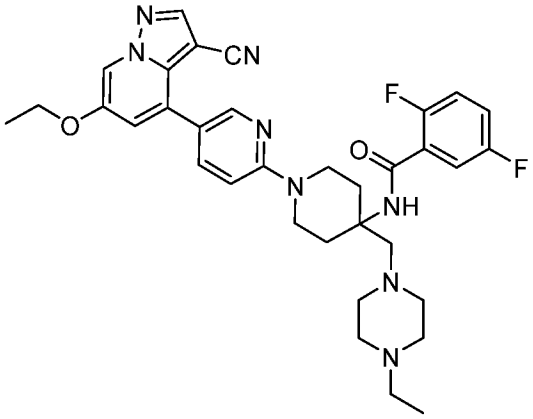
метилбензойную кислоту (6,86 мг, 0,0445 ммоль), DIEA (0,0311 мл, 0,178 ммоль) и HATU (16,9 мг, 0,0445 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 1-10% MeOH в EtOAc с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 0,0112 ммоль, выход 31,5%). МС (apci) m/z = 625,4 (M+H).

[002388] Соединения из Таблицы UU были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 389**, заменяя 5-фтор-2-метилбензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица UU

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (apci) m/z**
390		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиколинамид	662,20 (M+H)

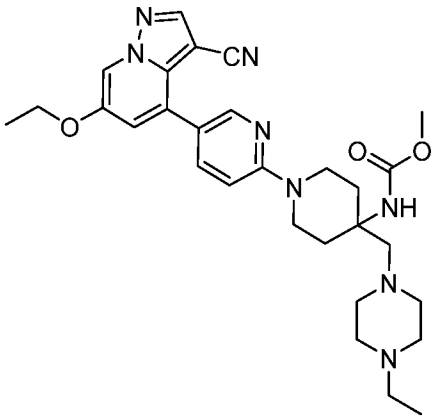
[002389] Пример 391



[002390] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2,5-дифторбензамид

[002391] К раствору 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P74**, 0,0238 г, 0,0606 ммоль) в ДМСО (0,606 мл) добавляли DIEA (0,0530 мл, 0,303 ммоль), 2,6-дифторбензойную кислоту (0,0192 г, 0,121 ммоль), HATU (0,0461 г, 0,121 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 0,023 ммоль, выход 49,5%). МС (apci) m/z = 629,4 (M+H).

[002392] **Пример 392**

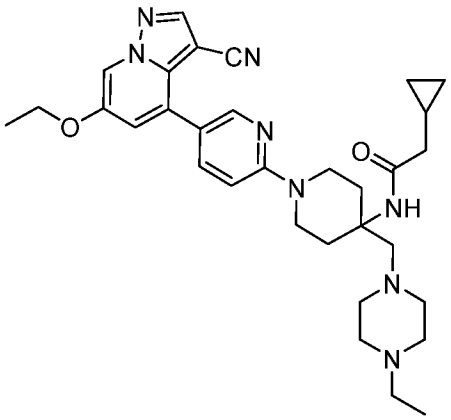


[002393] Метил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамат.

[002394] К раствору 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P74,** 0,0238 г, 0,0606 ммоль) в ДХМ (0,48 мл) добавляли DIEA (13 мкл, 0,072 ммоль), а затем метилхлорформиат (5 мкл,

0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и фильтрат непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ с 0,1-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 мг, 7% выход). МС (apci) m/z = 547,3 (M+H).

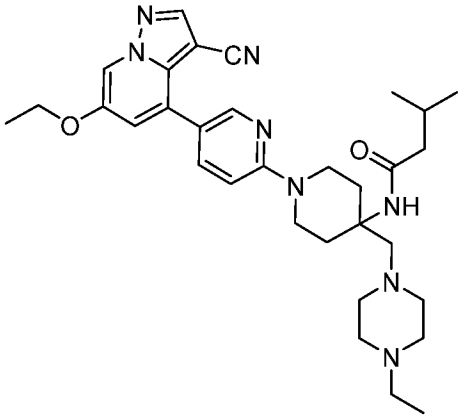
[002395] Пример 393



[002396] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-циклопропилацетамид

[002397] К раствору 4-(6-(4-амино-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P74**, 50 мг, 0,10 ммоль) в DMA (1,023 мл) добавляли циклопропилацетилхлорид (15 мг, 0,12 ммоль) и ТЭА (0,029 мл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ:ИПС 4:1и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (45 мг, 0.079 ммоль, выход 77%). МС (apci) m/z = 571,4 (M+H).

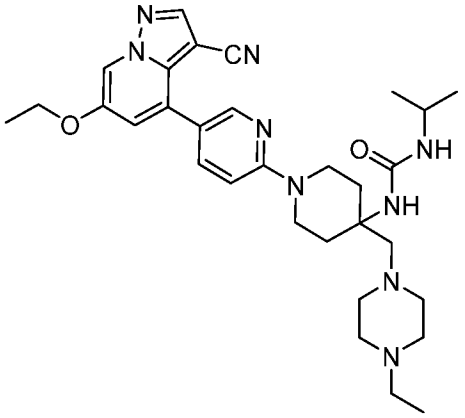
[002398] Пример 394



[002399] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002400] Соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 393**, заменяя 2-циклопропилацетилхлорид с 3-метилбутаноилхлоридом. МС (apci) m/z = 573,4 (M+H).

[002401] **Пример 395**

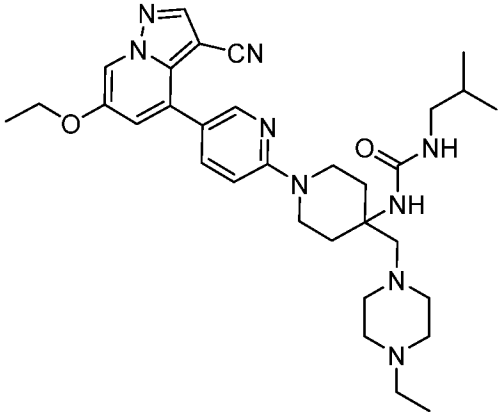


[002402] 1-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропилмочевина

[002403] К раствору 4-(6-(4-амино-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P74**, 30 мг, 0,061 ммоль) и DIEA (107 мкл, 0,614 ммоль) в DMA (1,228 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (15 мг, 0,074 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем добавляли пропан-2-амин (26,3 мкл, 0,307 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе

C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 77%). МС (apci) m/z = 574,4 (M+H).

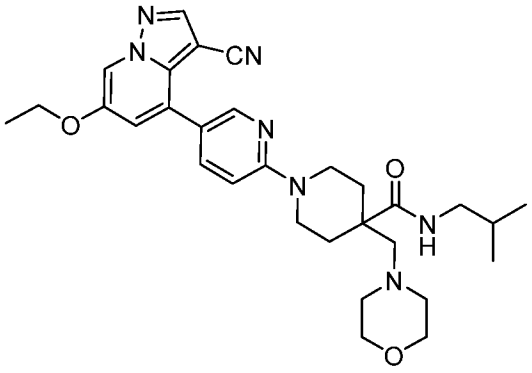
[002404] Пример 396



[002405] 1-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изобутилмочевина

[002406] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 395**, заменяя пропан-2-амин на 2-метилпропан-1-амин. МС (apci) m/z = 588,4 (M+H).

[002407] Пример 397

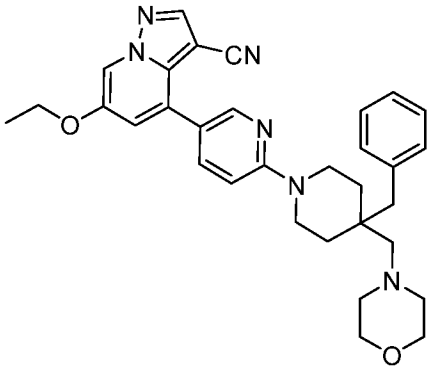


[002408] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-(морфолинометил)пиперидин-4-карбоксамид

[002409] К раствору 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-

ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат P76**, 101,6 мг, 0,2141 ммоль) в ДХМ (1,0 мл), добавляли морфолин (0,0942 мл, 1,070 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (226,9 мг, 1,070 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный неочищенный остаток непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ:ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-30% MeOH [+ 2% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (71,1 мг, 0,1303 ммоль, выход 60,86%). МС (apci) m/z = 546,4 (M+H).

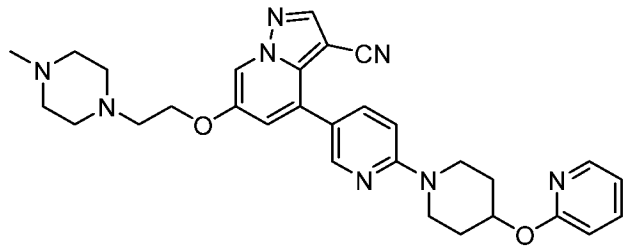
[002410] Пример 398



[002411] 4-(6-(4-бензил-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002412] К раствору 4-(6-(4-бензил-4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P77**, 10,4 мг, 0,0223 ммоль) в DCE (0,75 мл) добавляли морфолин (9,1 мг, 0,104 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (34,0 мг, 0,160 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента, получая указанное в заголовке соединение (1,6 мг, 0,00295 ммоль, выход 13,2%). МС (apci) m/z = 537,3 (M+H).

[002413] Пример 399

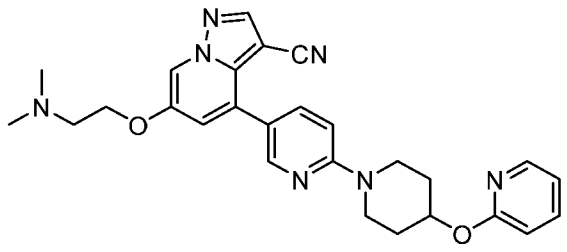
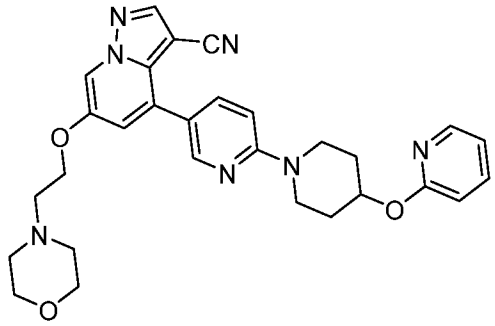
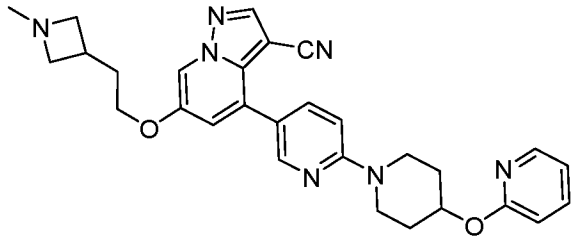


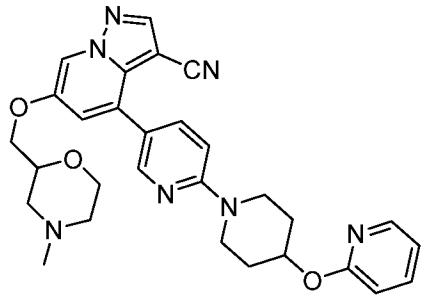
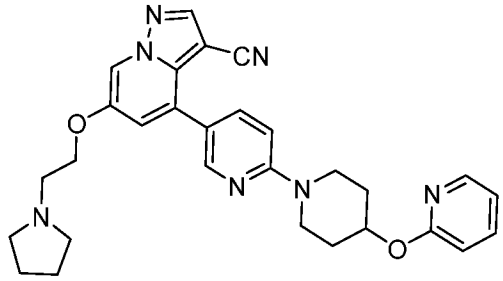
[002414] 6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002415] Раствор трифенилфосфана (31,7966 мг, 0,121 ммоль) в ДХМ:ТГФ 1:1 (0,6 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,023 мл, 0,121 ммоль) и перемешивали при 0 °C в течение 15 минут. В реакционную смесь добавляли 6-гидрокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P78**, 25,0 мг, 0,0606 ммоль) в ДХМ:ТГФ 1:1 (0,6 мл) и 1-(N-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин (13,1 мг, 0,0909 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный неочищенный остаток непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ:ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (31,5 мг, 0,0526 ммоль, выход 86,8%). МС (apci) m/z = 539,2 (M+H).

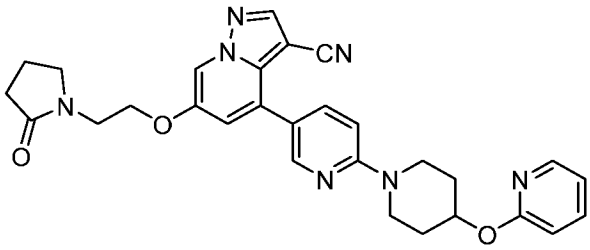
[002416] Соединения из таблицы VV были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 399**, заменяя 1-(N-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин соответствующим спиртом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица VV

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
400		6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	484,20 (M+H)
401		6-(2-морфолиноэтокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	526,20 (M+H)
402		6-(2-(1-метилазетидин-3-ил)этокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	510,20 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
403		6 -((4-метилморфолин-2-ил)метокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	526,20 (M+H)
404		4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	510,30 (M+H)

[002417] Пример 405



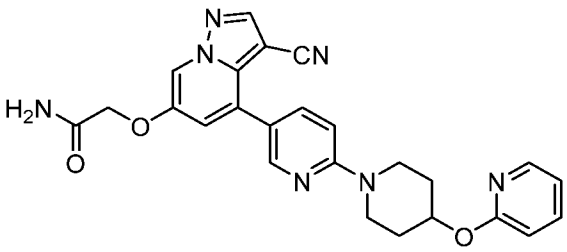
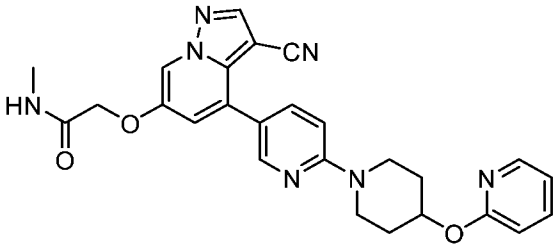
[002418] 6-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

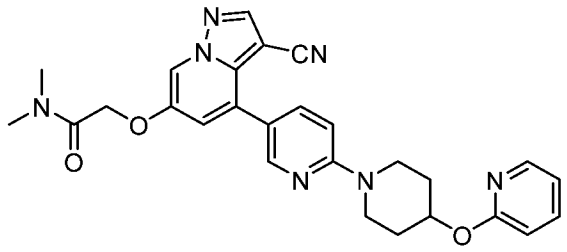
[002419] К раствору 6-гидрокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P78**, 0,010 г, 0,0242 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) добавляли 1-(2-хлорэтил)пирролидин-2-он (7,16 мг, 0,0485 ммоль), карбонат калия (6,7 мг, 0,0485 ммоль) и бромид натрия (3,24 мг, 0,0315 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 72 часов. После охлаждения до

температуры окружающей среды неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией с обращенной фазой C-18 (0-70% ACN в воде в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (8 мг, 0,0153 ммоль, выход 63%). МС (apci) m/z = 524,2 (M+H).

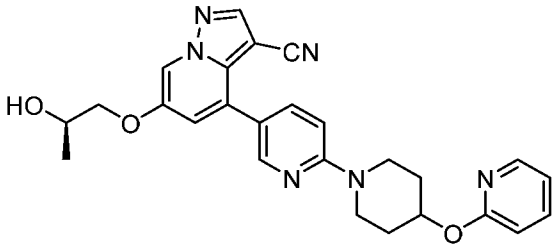
[002420] Соединения из таблицы WW были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 405**, заменяя 1-(2-хлорэтил)пирролидин-2-он соответствующим алкилгалогенидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица WW

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
406		2-((3-циано-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)ацетамид	470,10 (M+H)
407		2-((3-циано-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)-N-метилацетамид	484,10 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
408		2-((3-циано-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-N,N-диметилацетамид	498,15 (M+H)

[002421] Пример 409

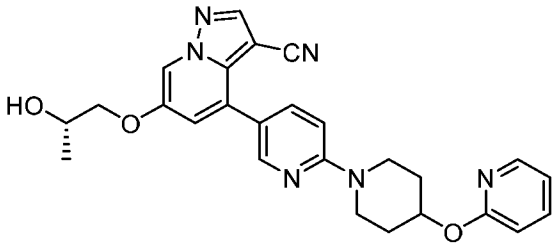


[002422] (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3 карбонитрил

[002423] К раствору 6-гидрокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р78**, 1,023 мл, 0,0512 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли водный гидроксид натрия (1М, 0,0563 мл, 0,0563 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, после чего добавляли R-(+)-пропиленоксид (35,8 мкл, 0,512 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке

соединение (8,5 мг, 0,0181 ммоль, выход 35,3%). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

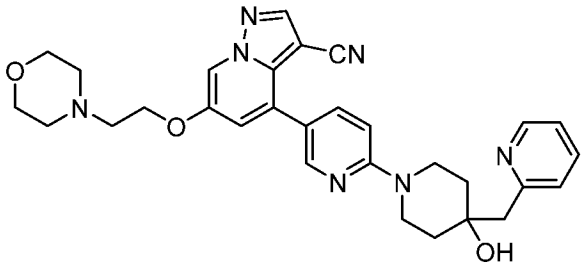
[002424] Пример 410



[002425] (S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[002426] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 409**, заменяя R-(+)-пропиленоксид на S-(-)-пропиленоксид.МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

[002427] Пример 411



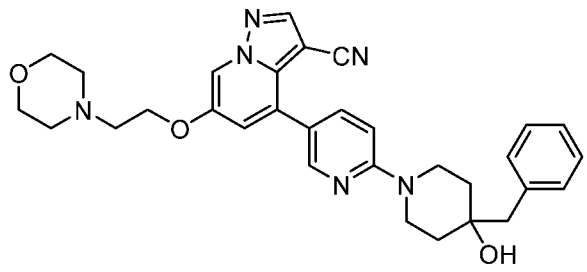
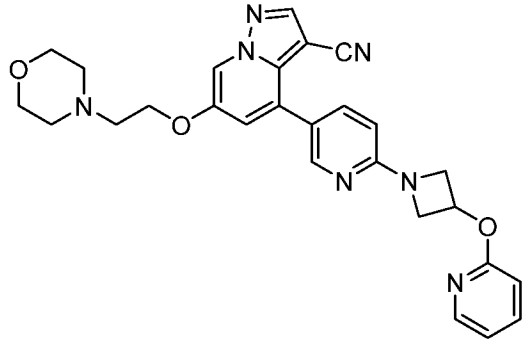
[002428] 4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[002429] К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P79**, 19,7 мг, 0,05362 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли гидрохлорид 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ола (39,3 мг, 0,1718 ммоль) и карбонат цезия (157,2 мг, 0,4826 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и последовательно промывали водой и насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$. Водную фракцию экстрагировали ДХМ и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$. Смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-100% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (16,9 мг, 0,02505 ммоль, выход 46,72%). МС (apci) m/z = 540,2 (M+H).

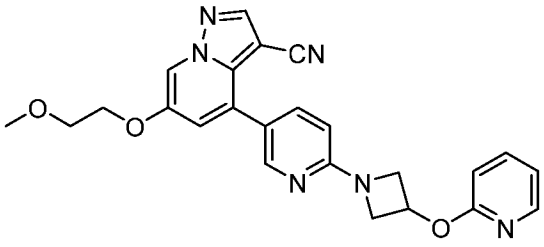
[002430] Соединения из таблицы XX были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 411**, заменяя гидрохлорид 4-(пиридин-2-

илметил)пиперидин-4-ола на соответствующий амин. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица XX

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
412		4-(6-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	539,20 (M+H)
413		6-(2-морфолиноэтокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	498,20 (M+H)

[002431] Пример 414



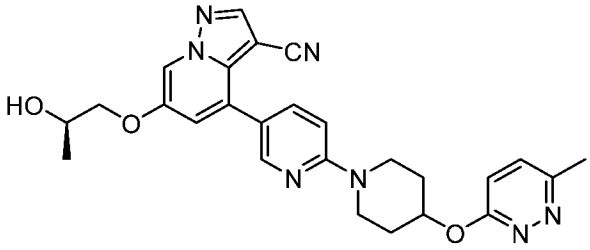
[002432] 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-

ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002433] Стадия 1: Получение 6-гидрокси-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрилаК раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P66**, 0,250 г, 0,9834 ммоль) в DMA (2,485 мл) добавляли 2 -(азетидин-3-илокси)пиридин (0,452 г, 3,010 ммоль) и ТЭА (0,9413 мл, 6,884 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 72 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в насыщенный $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,1557 г, 0,4050 ммоль, выход 41,19%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 385,1 (M+H).

[002434] Стадия 2: Получение 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору 6-гидрокси-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (0,030 г, 0,07804 ммоль) в ДМФА (0,3902 мл) добавляли карбонат калия (0,02157 г, 0,1561 ммоль) и 2-бромэтилметиловый эфир (0,01467 мл, 0,1561 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в насыщенный $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,0108 г, 0,02441 ммоль, выход 31,27%). МС (apci) m/z = 443,2 (M+H).

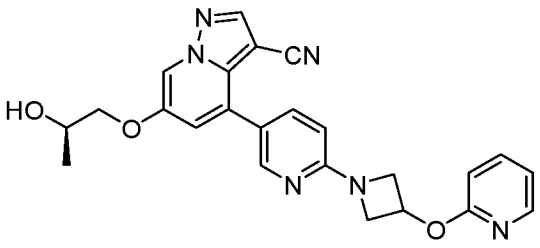
[002435] Пример 415



[002436] (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002437] К раствору (R)-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P80**, 0,020 г, 0,0640 ммоль) в DMA (0,640 мл) добавляли 3-метил-6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин (0,039 г, 0,202 ммоль) и ТЭА (0,0613 мл, 0,448 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 48 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,022 ммоль, выход 34%). МС (apci) m/z = 486,2 (M+H).

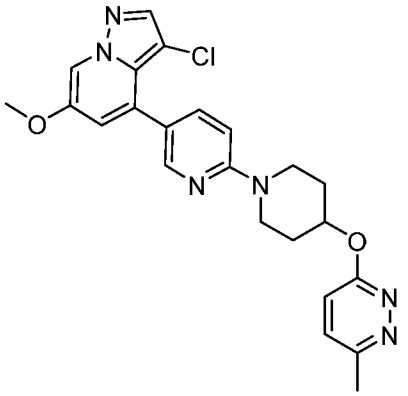
[002438] Пример 416



[002439] (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3 карбонитрил

[002440] Соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 415**, заменяя 3-метил-6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин на 2-(азетидин-3-илокси)пиридин.МС (apci) m/z = 443,1 (M+H).

[002441] Пример 417



[002442] 3-хлор-6-метокси-4-(6-(4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

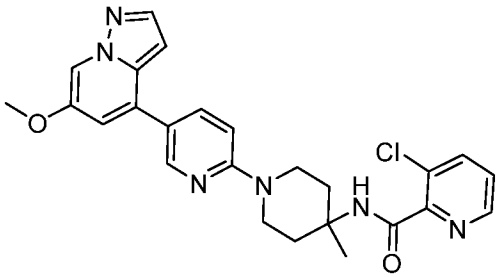
[002443] Стадия 1: Получение 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина. К смеси 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (10,0 г, 44,04 ммоль) в 1,4-диоксане (88,08 мл) добавляли 2-фтор-5-(4,4,5, 5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (11,79 г, 52,85 ммоль), тетракис (трифенилфосфин)палладий (0) (1,018 г, 0,8808 ммоль) и водный карбонат натрия (2М, 46,24 мл, 92,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°С в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и перемешивали в течение 4 часов. Полученный осадок выделяли вакуумной фильтрацией, затем растворяли в MTBE и перемешивали дополнительных 30 минут. Осадок отделяли вакуумной фильтрацией, получая указанное в заголовке соединение (4,616 г, 18,98 ммоль, выход 43,09%) с достаточным выходом для стадии 2. МС (apci) m/z = 244,0 (M+H).

[002444] Стадия 2: Получение 3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридина. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (1,00 г, 4,11 ммоль) в ДХМ (27,4 мл) добавляли NCS (0,549 г, 4,11 ммоль), Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в 2 М NaOH и экстрагировали 10% ИПС в ДХМ на фильтре PS. Органический экстракт упаривали при пониженном давлении и остаток растирали с Et_2O. Твердое вещество отделяли с помощью стеклянного фильтра с получением указанного в заголовке соединения (0,98 г, 3,53 ммоль, выход 85,8%) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 278,0 (M+H).

[002445] Стадия 3: Получение 3-хлор-6-метокси-4-(6-(4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина. К раствору 3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридина (30 мг, 0,11 ммоль) в

ДМСО (0,2 мл) добавляли 3-метил- 6-(пиперидин-4-илокси)пиридазин (31 мг, 0,16 ммоль) и карбонат цезия (176 мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь выливали в 2 M NaOH и экстрагировали 10% ИПС в ДХМ на стеклянном фильтре PS. Органический экстракт упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 0,031 ммоль, 29% выход). МС (apci) m/z = 451,2 (M+H).

[002446] Пример 418



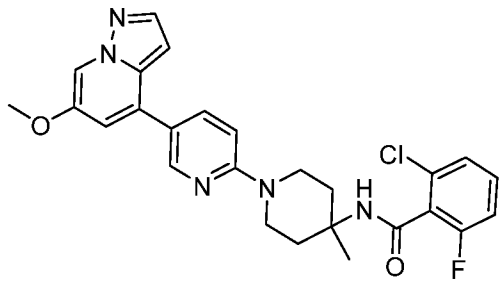
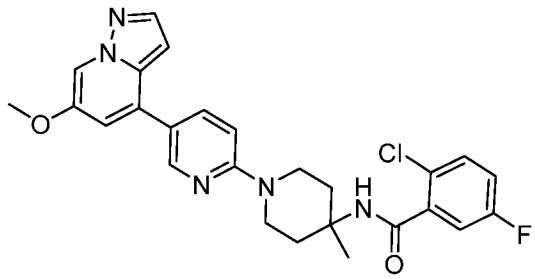
[002447] 3-хлор-N-(1-(5-(6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002448] К смеси 1-(5-(6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (0,057 г, 0,169 ммоль) в ДМСО (1,13 мл) добавляли 3-хлорпиколиновую кислоту (0,0399 г, 0,253 ммоль), DIEA (0,132 мл, 0,760 ммоль) и HATU (0,128 г, 0,338 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли ДХМ и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,0501 мг, 0,105 ммоль, выход 62,2%). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

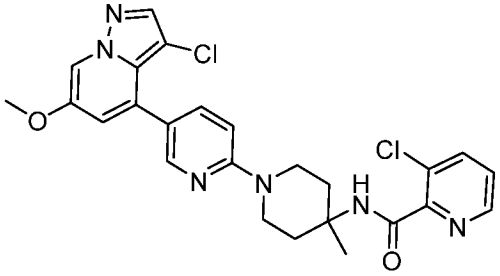
[002449] Соединения из таблицы YY были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 418,** заменяя 3-хлорпиколиновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После

хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица YY

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (apci) m/z**
419		2-хлор-6-фтор-N-(1-(5-(6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид	494,20 (M+H)
420		2-хлор-5-фтор-N-(1-(5-(6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид	494,20 (M+H)

[002450] Пример 421



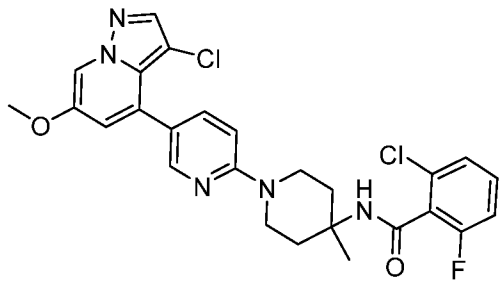
[002451] 3-хлор-N-(1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

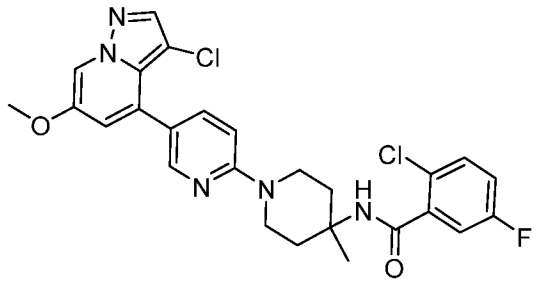
[002452] К смеси 1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-

ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (0,057 г, 0,153 ммоль)) в ДМСО (1,02 мл) добавляли 3-хлорпиколиновую кислоту (0,0362 г, 0,230 ммоль), DIEA (0,120 мл, 0,690 ммоль) и HATU (0,117 г, 0,307 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-99% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,0415 г, 0,0811 ммоль, выход 52,9%). МС (apci) m/z = 511,2 (M^+).

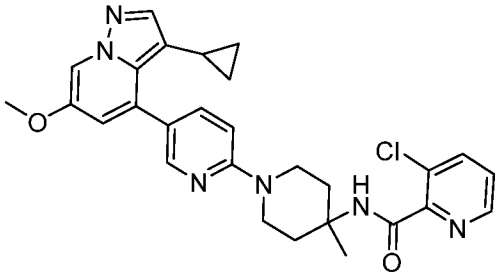
[002453] Соединения из Таблицы ZZ были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 421**, заменяя 3-хлорпиколиновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица ZZ

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
422		2-хлор-N-(1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-фторбензамид	528,20 (M^+)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
423		2-хлор-N-(1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамид	528,20 (M^+)

[002454] Пример 424



[002455] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циклопропил-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002456] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-бром-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ила) карбамата. К раствору трет-бутил (1-(5-(6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P81** 0,806 г, 1,84 ммоль) в ДХМ (12,3 мл) добавляли NBS (0,328 г, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,839 г, 1,62 ммоль, выход 88%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 518,1 (M+H+1).

[002457] Стадия 2: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циклопропил-6-

метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата. К смеси трет-бутил (1-(5-(3-бром-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,250 г, 0,484 ммоль) в двухфазной смеси толуола (2,42 мл) и воды (0,4 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (0,0832 г, 0,968 ммоль), фосфат калия (0,308 г, 1,45 ммоль), ацетат палладия (II) (0,0109 г, 0,0484 ммоль) и трициклопентилфосфин (0,0272 г, 0,0968 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,061 г, 0,128 ммоль, выход 26%) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 478,3 (M+H).

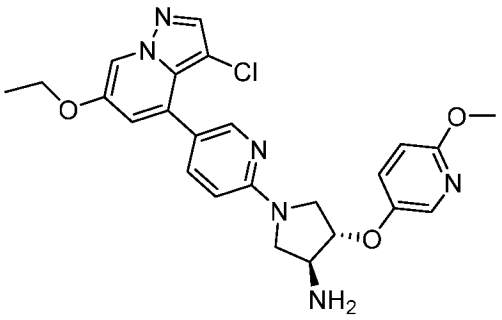
[002458] Стадия 3: Получение 1-(5-(3-циклопропил-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина

[002459] Раствор трет-бутил (1-(5-(3-циклопропил-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,060 г, 0,13 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли ТФК (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,047 г, 0,12 ммоль, выход 99%) с достаточной чистотой для стадии 4. МС (apci) m/z = 378,2 (M+H).

[002460] Стадия 4: Получение 3-хлор-N-(1-(5-(3-циклопропил-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида. К смеси 1-(5-(3-циклопропил-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (0,047 г, 0,125 ммоль) в ДМСО (0,830 мл) добавляли 3-хлорпиколиновую кислоту (0,0294 г, 0,187 ммоль), DIEA (0,0976 мл, 0,560 ммоль) и HATU (0,0947 г, 0,249 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента

элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли ДХМ и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,0441 мг, 0,0853 ммоль, выход 68,5%). МС (apci) m/z = 517,2 (M^+).

[002461] Пример 425



[002462] (3S,4S)-1-(5-(3-хлор-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-3-амин

[002463] Стадия 1: Получение 4-бром-3-хлор-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридина. К раствору 4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ола (**интермедиат P84**, 2,5 г, 10,1 ммоль) в DMA (150 мл) добавляли карбонат калия (14,0 г, 101 ммоль) и йодэтан (2,45 мл, 30,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, 7,26 ммоль, выход 72%) достаточной чистоты для стадии 2. МС (apci) m/z = 277,0 (M+H).

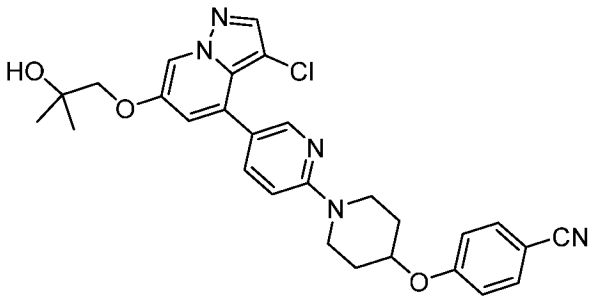
[002464] Стадия 2: Получение 3-хлор-6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина. К раствору 4-бром-3-хлор-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридина (1,0 г, 3,6 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) добавляли 2-фтор-5-(4). 4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,1 г, 4,7 ммоль), тетракис (трифенилфосфин)палладий (0) (0,21 г, 0,18 ммоль) и водный карбонат натрия (2М, 9,1 мл, 18 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 и перемешивали при 90 °C в течение 4 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут. Полученный осадок выделяли вакуумной фильтрацией и промывали на фильтре Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 1,4 ммоль, 38%

выход) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 292,1 (M+H).

[002465] Стадия 3: Получение трет-бутил ((3S,4R)-1-(5-(3-хлор-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамата. К раствору 3-хлор-6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (0,100 г, 0,343 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли DIEA (0,296 мл, 1,71 ммоль) и трет-бутил((3S,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамат (0,139 г, 0,686 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и охлаждали до 0 °С. Полученный осадок выделяли вакуумной фильтрацией, затем растворяли в смеси MTBE/пентан 1:1. Суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 20 мин и твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией, получая указанное в заголовке соединение (0,148 г, 0,312 ммоль, выход 91,1%) с достаточной чистотой для стадии 4. МС (apci) m/z = 474,15 (M+H).

[002466] Стадия 4: Получение (3S, 4S)-1-(5-(3-хлор-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((6- метоксипиридин-3-ил)окси)пирролидин-3-амина. К раствору трет-бутил ((3S,4R)-1-(5-(3-хлор-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамата (0,040 г, 0,0844 ммоль) в смеси ТГФ/ДХМ 1:1 (0,8 мл) добавляли 6-метоксипиридин-3-ол (0,0211 г, 0,169 ммоль) и трифенилфосфан (0,0443 г, 0,169 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили на фильтре PS, упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в 6 М HCl в ИПС и перемешивали в течение 2 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении, растворяли в воде и 2 М NaOH, затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили на фильтре PS, упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (0-35% [9:1 MeOH/NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента с получением указанного в заголовке соединения (0,004 г, 0,00832 ммоль, выход 9,85%). МС (apci) m/z = 481,2 (M+H).

[002467] Пример 426

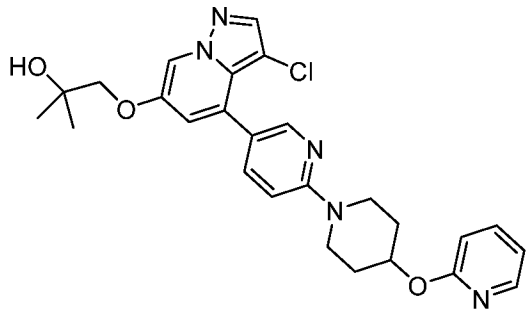
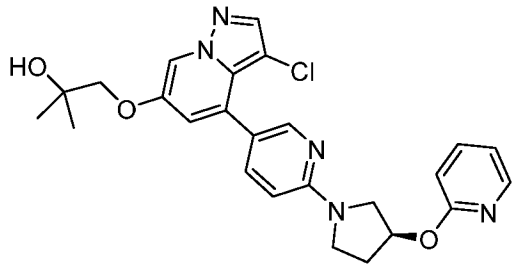
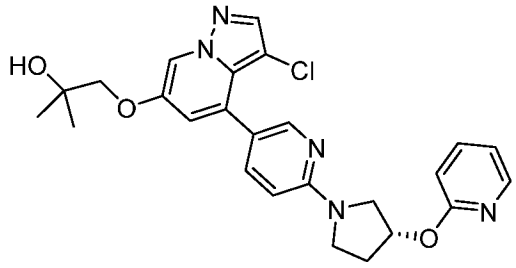


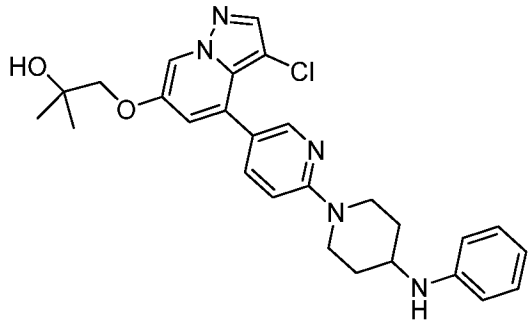
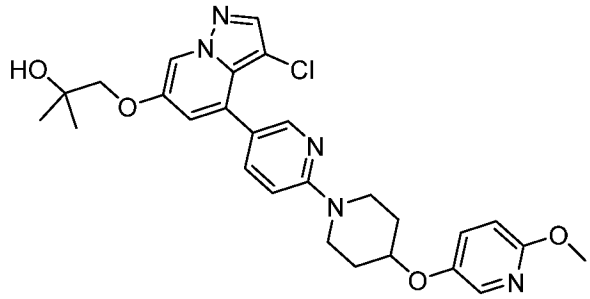
[002468] 4-((1-(5-(3-хлор-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)бензонитрил

[002469] К раствору 1-((3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола (**интермедиат P85** 0,026 г, 0,077 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли ТЭА (0,024 г, 0,23 ммоль) и 4-(пиперидин-4-илокси)бензонитрил (0,023 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 105 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (0,012 г, 0,023 ммоль, выход 30%). МС (apci) m/z = 518,2 (M+H).

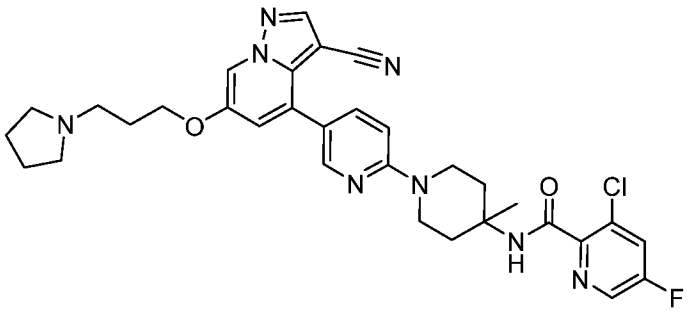
[002470] Соединения из Таблицы AAA были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 426**, заменяя 4-(пиперидин-4-илокси)бензонитрил соответствующим амином. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица AAA

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
427		1-((3-хлор-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол	494,20 (M+H)
428		(S)-1-((3-хлор-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6 ил)окси)-2-метилпропан-2-ол	480,20 (M+H)
429		(R)-1-((3-хлор-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6 ил)окси)-2-метилпропан-2-ол	480,20 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
430		1-((3-хлор-4-(6-(4-(фениламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол	492,20 (M+H)
431		1-((3-хлор-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин 6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол	524,20 (M+H)

[002471] Пример 432



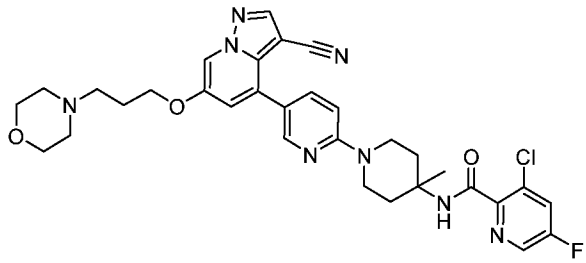
[002472] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид

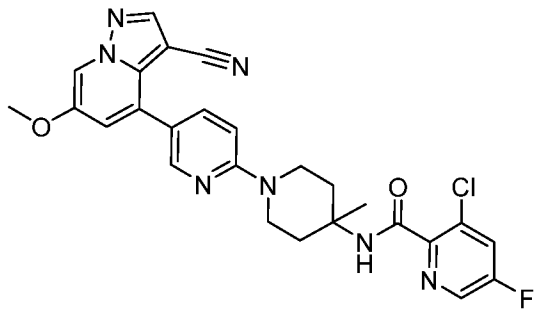
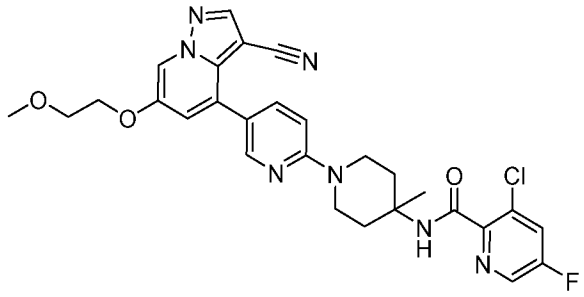
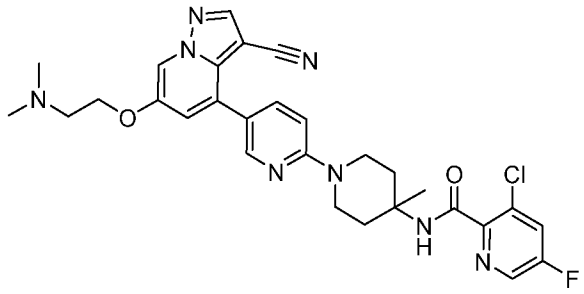
[002473] К раствору 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамида (**интермедиат P86**, 0,035 г, 0,0692 ммоль) в DMA (0,692 мл) добавляли карбонат калия (0,0478 г, 0,346 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, затем добавляли 1-(3-хлорпропил)пирролидин (0,0204 г, 0,138 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при

60 °C в течение 5 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (5-75% ACN в воде [+ 2% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (0,0186 мг, 0,0301 ммоль, выход 43,6%). МС (apci) m/z = 617,3 (M+H).

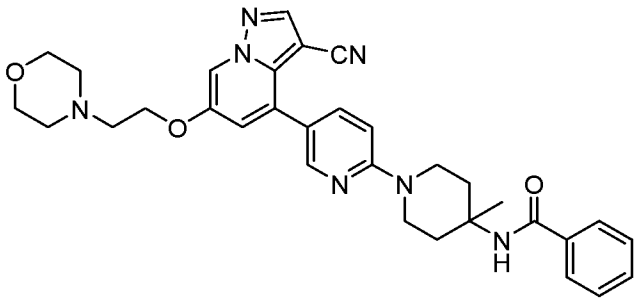
[002474] Соединения из таблицы BBB были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 432**, заменяя 1-(3-хлорпропил)пирролидин соответствующим алкилгалогенидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица BBB

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
433		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(3-морфолинопропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид	633,30 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
434		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид	520,2 (M+H)
435		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид	564,20 (M+H)
436		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(диметиламино)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид	577,20 (M+H)

[002475] **Пример 437**



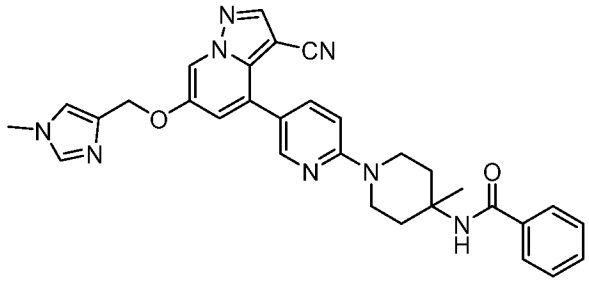
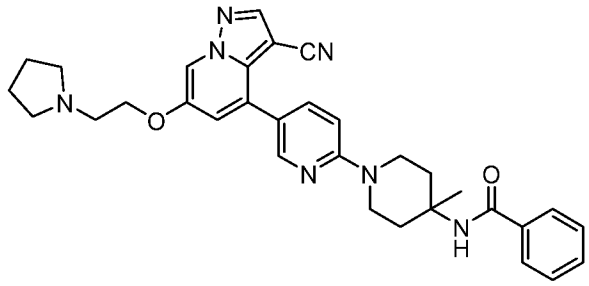
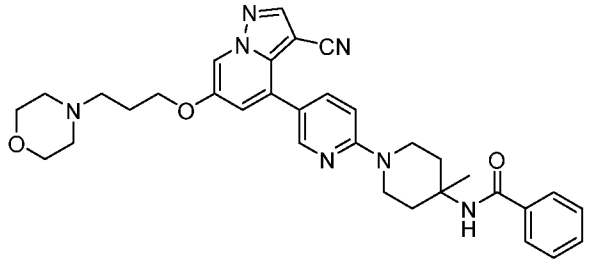
[002476] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-

2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид

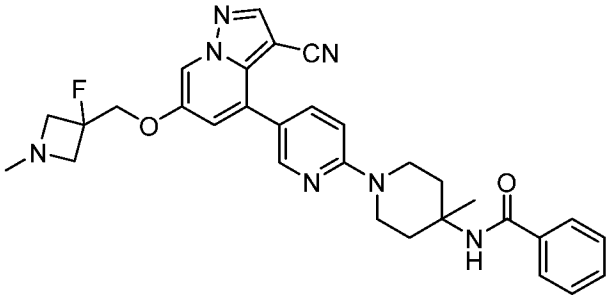
[002477] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида (**интермедиат P87**, 30,3 мг, 0,0670 ммоль) в DMA (0,7 мл) добавляли гидрохлорид 4-(2-хлорэтил)морфолина (24,9 мг, 0,134 ммоль) и карбонат цезия (109 мг, 0,335 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (22,3 мг, 0,0394 ммоль, выход 58,9%). МС (apci) m/z = 566,3 (M+H).

[002478] Соединения из таблицы CCC были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **примера 437**, заменяя гидрохлорид 4-(2-хлорэтил)морфолина соответствующим алкилгалогенидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица CCC

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
438		N-(1-(5-(3-циано-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид	547,30 (M+H)
439		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид	550,30 (M+H)
440		N-(1-(5-(3-циано-6-(3-морфолинопропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид	580,30 (M+H)

[002479] Пример 441



[002480] N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид

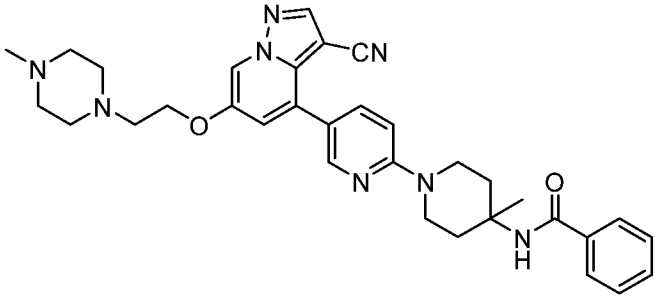
[002481] Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(((4-(6-(4-бензамидо-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат. К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида (**интермедиат P87**, 44,8 мг, 0,0990 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли трет-бутил 3-(бромметил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат (53,1 мг, 0,198 ммоль) и карбонат цезия (161 мг, 0,495 ммоль), Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 63 мг, 0,099 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 640,25 (M+H).

[002482] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-бензамида. В раствор трет-бутил 3-(((4-(6-(4-бензамидо-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (0,5 мл, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (29,5 мг, 0,055 ммоль, выход 55,2% за две стадии). МС (apci) m/z = 540,3

(M+H).

[002483] Стадия 3: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ила)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-бензамида. К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил))-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида (29,5 мг, 0,055 ммоль) в смеси ДХМ:MeOH 1:1 (1,1 мл), добавляли формальдегид (21 мкл, 0,273 ммоль), а затем $NaBH(AcO)_3$ (58 мг, 0,273 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, выход 78%). МС (apci) m/z = 554,3 (M+H).

[002484] Пример 442

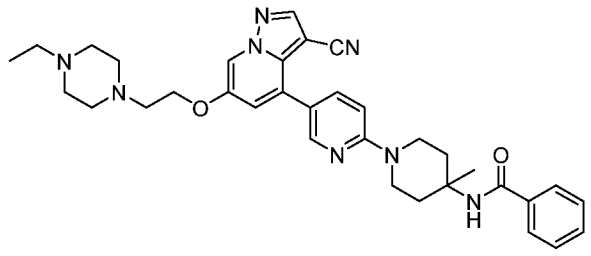


[002485] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид

[002486] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил))этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида (**интермедиат P88**, 32,7 мг, 0,0579 ммоль) в смеси ДХМ/MeOH 1:1 (1 мл) добавляли формальдегид (0,0218 мл, 0,290 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (61,4 мг, 0,290 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4,

фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (21,4 мг, 0,0370 ммоль, выход 63,9%). МС (apci) m/z = 579,4 (M+H).

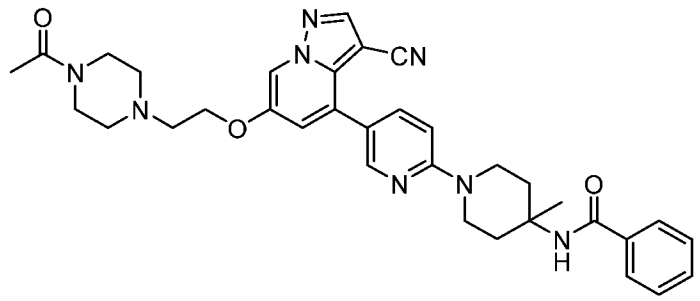
[002487] Пример 443



[002488] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид

[002489] Соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 442**, заменяя формальдегид на ацетальдегид.МС (apci) m/z = 593,4 (M+H).

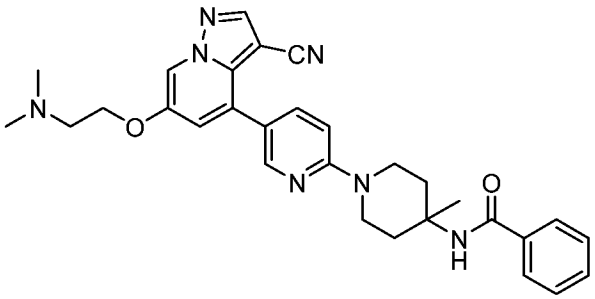
[002490] Пример 444



[002491] N-(1-(5-(6-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)бензамид

[002492] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил))этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида (**интермедиат P88**, 46,4 мг, 0,0822 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТЭА (0,0557 мл, 0,411 ммоль), затем ацетилхлорид (0,164 мл, 0,164 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-30% MeOH [+ 2% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (24,7 мг, 0,0407 ммоль, выход 49,5%). МС (apci) m/z = 607,4 (M+H).

[002493] Пример 445



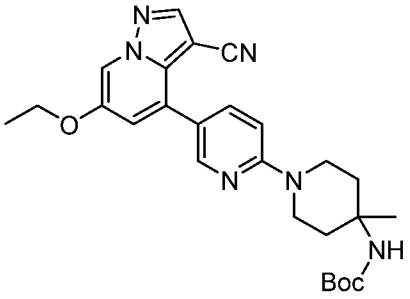
[002494] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(диметиламино)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамид

[002495] Стадия 1: Получение трет-бутил (2 -((4-(6-(4-бензамидо-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)карбамата. К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида (**интермедиат P87**, 64,2 мг, 0,142 ммоль) в DMA (1,5 мл) добавляли 2-(Boc-амино)этилбромид (63,6 мг, 0,284 ммоль) и карбонат цезия (231 мг, 0,709 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход 84,6 мг, 0,142 ммоль) достаточной чистоты для стадии 2. МС (apci) m/z = 596,3 (M+H).

[002496] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(6-(2-аминоэтокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида. В раствор трет-бутил (2 -((4-(6-(4-бензамидо-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)карбамата (84,6 мг, 0,142 ммоль) в ДХМ (0,75 мл) добавляли ТФК (0,75 мл, 9,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (17,9 мг, 0,0361 ммоль, выход 25,5% за две стадии). МС (apci) m/z = 496,2 (M+H).

[002497] Стадия 3: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ила)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-бензамида. К раствору N-(1-(5-(6-(2-аминоэтокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида (18 мг, 0,036 ммоль) в смеси ДХМ:MeOH 1:1 (0,5 мл) добавляли формальдегид (27 мкл, 0,36 ммоль), а затем NaBH $(AcO)_3$ (77 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 49%). МС (apci) m/z = 524,3 (M+H).

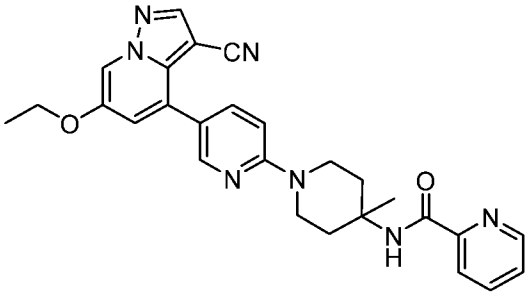
[002498] Пример 446



[002499] трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[002500] К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 106,2 мг, 0,3762 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (201,6 мг, 0,9406 ммоль) и карбонат цезия (858,1 мг, 2,634 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (159,2 мг, 0,3274 ммоль, выход 87,01%). МС (apci) m/z = 477,2 (M+H).

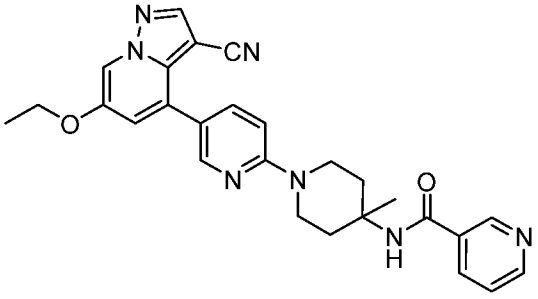
[002501] Пример 447



[002502] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002503] К раствору 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P89**, 25,6 мг). 0,0680 ммоль) в ДХМ (0,136 мл) добавляли 2-пиколиновую кислоту (10,9 мг, 0,0884 ммоль), HATU (31,0 мг, 0,0816 ммоль) и DIEA (0,0474 мл, 0,272 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь промывали водой и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 0,0473 ммоль, выход 70%). МС (apci) m/z = 482,2 (M+H).

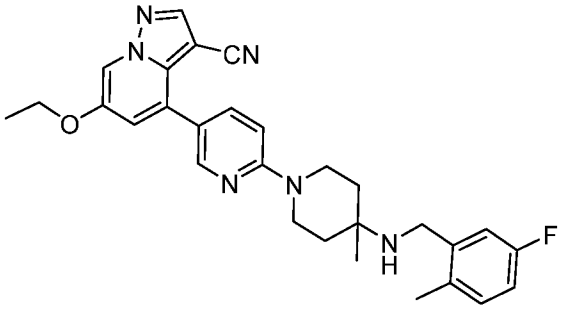
[002504] **Пример 448**



[002505] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) никотинамид

[002506] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза **примера 447**, заменяя 2-пиколиновую кислоту никотиновой кислотой.МС (apci) m/z = 482,2 (M+H).

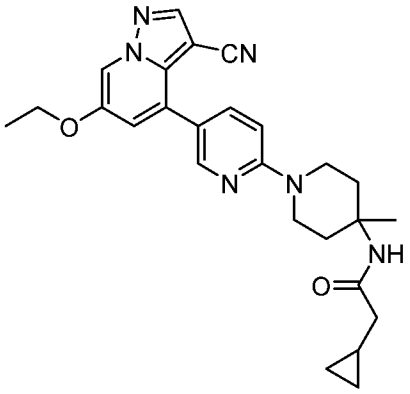
[002507] **Пример 449**



[002508] 6-этокси-4-(6-(4-((5-фтор-2-метилбензил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002509] К раствору гидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P89**, 26 мг (0,0630 ммоль) в ДМФА (0,315 мл) добавляли ТЭА (0,018 мл, 0,126 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут, при этом 5-фтор-2-метилбензальдегид (13,0 мг, 0,0944 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (66,7 мг, 0,315 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (20 мг, 0,0401 ммоль, выход 63,7%). МС (apci) m/z = 499,2 (M+H).

[002510] **Пример 450**



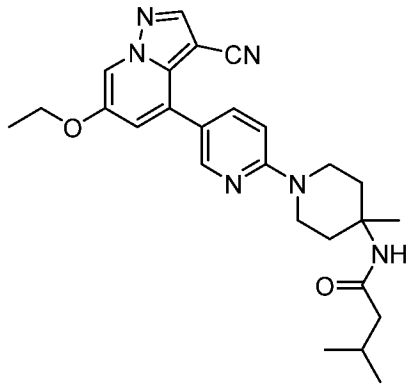
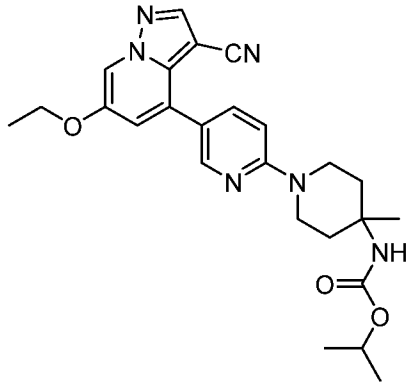
[002511] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-циклопропилацетамид

[002512] К раствору 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P89**, 4,3 мг, 0,0114 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли DIEA (2,95 мг, 0,0228 ммоль) и 2-циклопропилацетилхлорид (1,63 мг, 0,0137 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1. Смесь последовательно промывали 2 М HCl, водой и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили

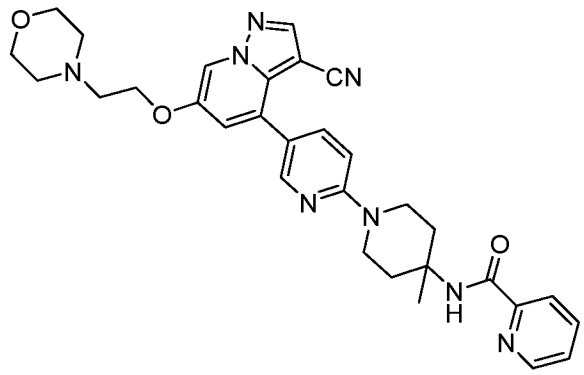
над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение (2,3 мг, 0,00502 ммоль, выход 43,9%). МС (apci) m/z = 459,2 (M+H).

[002513] Соединения из Таблицы DDD были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 450**, заменяя 2-циклопропилацетилхлорид соответствующим ацилхлоридом или хлорформиатом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица DDD

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
451		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид	461,20 (M+H)
452		Изопропил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат	463,20 (M+H)

[002514] Пример 453

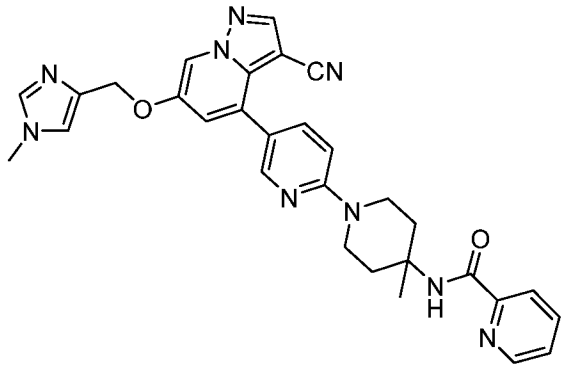
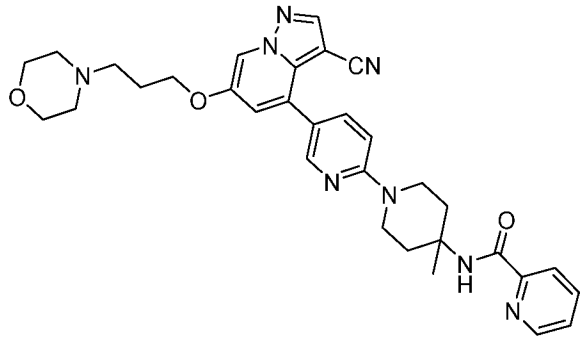
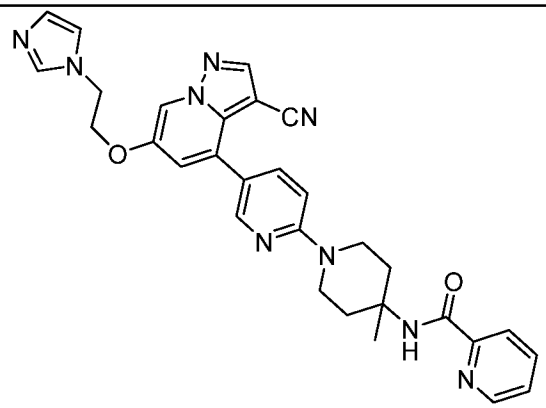
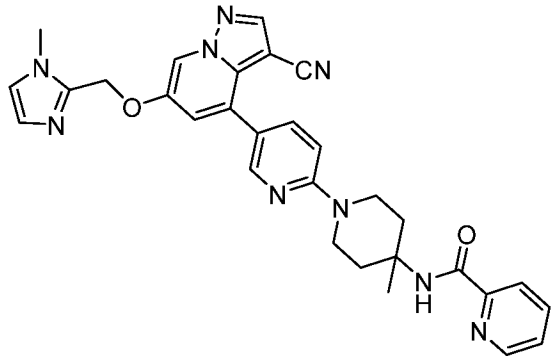


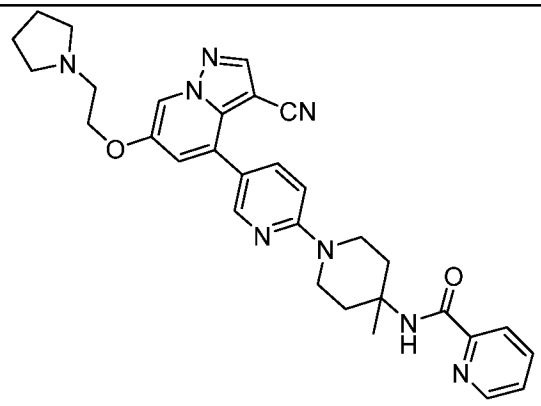
[002515] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002516] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P90**, 40 мг, 0,0882 ммоль) в DMA (0,882 мл) добавляли гидрохлорид 4-(2-хлорэтил)морфолина (32,8 мг, 0,176 ммоль) и карбонат цезия (144 мг, 0,441 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (15,0 мг, 0,0265 ммоль, выход 30,0%). МС (apci) m/z = 567,3 (M+H).

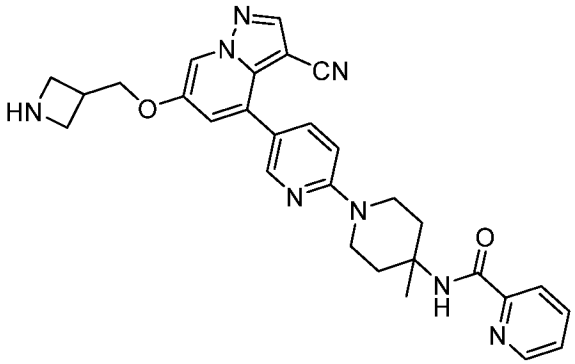
[002517] Соединения из таблицы EEE были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 453**, заменяя гидрохлорид 4-(2-хлорэтил)морфолин соответствующим алкилгалогенидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица EEE

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
454		N-(1-(5-(3-циано-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид	548,30 (M+H)
455		N-(1-(5-(3-циано-6-(3-морфолинопропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид	581,30 (M+H)
456		N-(1-(5-(6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)пиколинамид	548,30 (M+H)
457		N-(1-(5-(3-циано-6-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид	548,30 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
458		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид	551,30 (M+H)

[002518] Пример 459



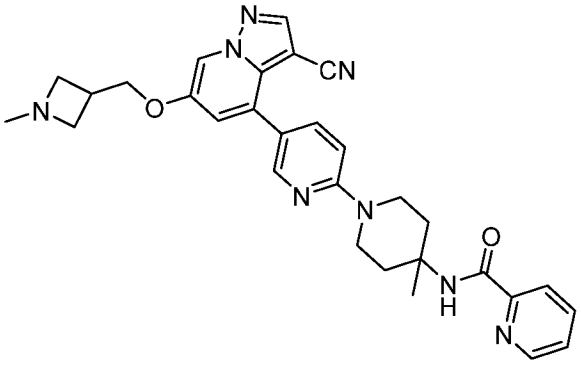
[002519] N-(1-(5-(6-(азетидин-3-илметокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002520] Стадия 1: Получение трет-бутил 3 -(((3-циано-4-(6-(4-метил-4-(пиколинамидо)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата. К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P90**, 40 мг, 0,088 ммоль) в DMA (0,882 мл) добавляли трет-бутиловый эфир 3-бромметилазетидин-1-карбоновой кислоты (22 мг, 0,088 ммоль) и карбонат цезия (144 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии

с обращенной фазой С-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (15,0 мг, 0,0265 ммоль, выход 30,0%) достаточной чистоты для стадии 2.МС (apci) m/z = 623,3 (M+H).

[002521] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(6-(азетидин-3-илметокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидина-4-ил)пиколинамида. Раствор трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(4-метил-4-(пиколинамидо)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (55 мг, 0,088 ммоль) в смеси ДХМ:ТФК 1:1 (об./об.) (883 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (46 мг, 0,088 ммоль, выход 100%). МС (apci) m/z = 523,3 (M+H).

[002522] **Пример 460**

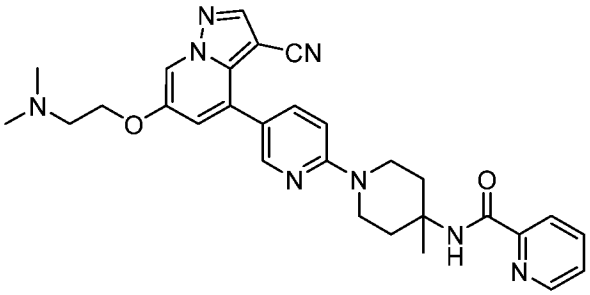


[002523] N-(1-(5-(3-циано-6-((1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4- метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002524] К раствору N-(1-(5-(6-(азетидин-3-илметокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**пример 459**, 46 мг, 0,088 ммоль) в ДХМ (1,760 мл) добавляли формальдегид (0,066 мл, 0,88 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (93 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем упаривали при пониженном давлении.

Полученный неочищенный остаток непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (9,4 мг, 0,017 ммоль, выход 20%) достаточной чистоты для стадии 2.МС (apci) m/z = 537,3 (M+H).

[002525] Пример 461



[002526] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(диметиламино)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

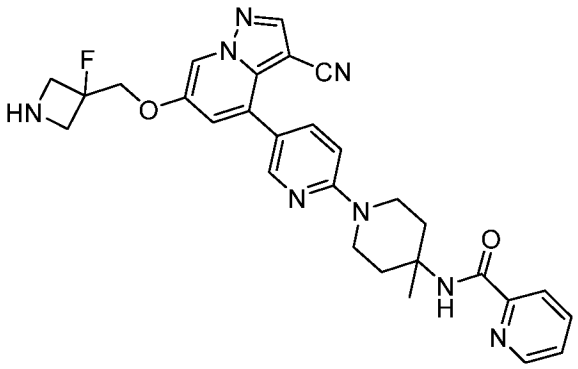
[002527] Стадия 1: Получение трет-бутил (2-((3-циано-4-(6-(4-метил-4-(пиколинамидо))пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)карбамата. К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P90**, 40 мг, 0,088 ммоль) в DMA (0,882 мл) добавляли 2-(Boc-амино)этилбромид (20 мг, 0,088 ммоль) и карбонат цезия (144 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый теоретический выход, 53 мг, 0,088 ммоль) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 597,3 (M+H).

[002528] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(6-(2-аминоэтокси)-3-

цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида. Раствор трет-бутил (2-((3-циано-4-(6-(4-метил-4-(пиколинамидо)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)этил)карбамата (53 мг, 0,089 ммоль) в смеси ДХМ:ТФК 1:1 (об./об.) (0,89 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическийэкстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (34 мг, 0,068 ммоль, выход 77% за две стадии) с достаточной чистотой для стадии 3. МС (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[002529] Стадия 3: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(диметиламино)этокси))пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4метилпиперидин-4-ил)пиколинамида. К раствору N-(1-(5-(6-(2-аминоэтокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (34 мг, 0,0685 ммоль) в ДХМ (1,369 мл), добавляли формальдегид (0,051 мл, 0,685 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (72,6 мг, 0,342 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток непосредственно очищали хроматографией с обращенной фазой С-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученную пленку растирали с ДХМ/смесь изомеров гексана и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (10,5 мг, 0,0198 ммоль, выход 29%). МС (apci) m/z = 525,3 (M+H).

[002530] Пример 462



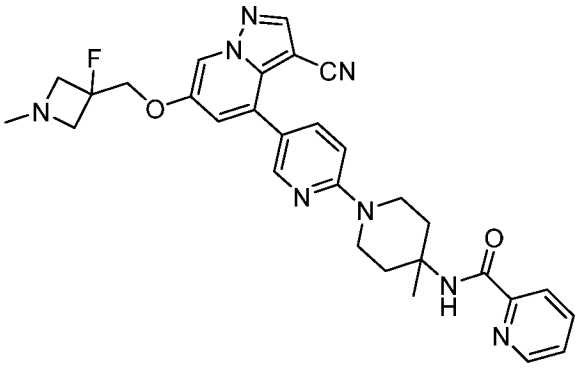
[002531] N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4- метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002532] Стадия 1: Получение трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(4-метил-4-(пиколинамидо)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата. К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P90**, 40 мг, 0,088 ммоль) в DMA (0,882 мл) добавляли 1-boc-3-бромметилазетидин (24 мг, 0,088 ммоль) и карбонат цезия (144 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали водой и насыщенным $NaCl_{(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (54 мг, 0,084 ммоль, выход 96%) достаточной чистоты для стадии 2.МС (apci) m/z = 641,3 (M+H).

[002533] Стадия 2: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида. Раствор трет-бутил 3 -(((3-циано-4-(6-(4-метил-4-(пиколинамидо)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (54 мг, 0,084 ммоль) в смеси ДХМ:ТФК 1:1 (об/об) (0,84 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали насыщенным

$NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (5,0 мг, выход 11%). МС (apci) m/z = 541,2 (M+H).

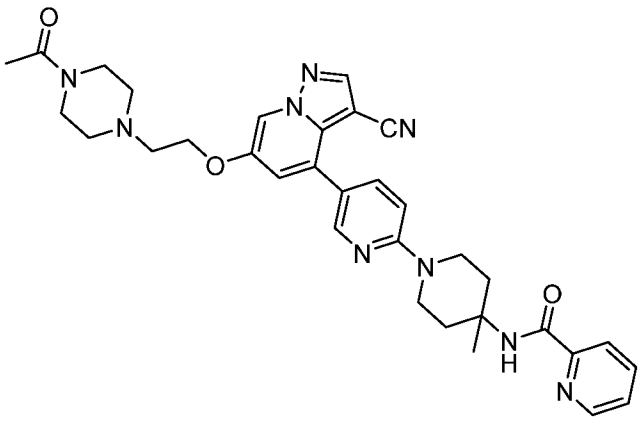
[002534] Пример 463



[002535] N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002536] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил))-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**пример 462**, 35 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (1,295 мл) добавляли формальдегид (0,048 мл, 0,65 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (69 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный неочищенный остаток непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (19 мг, 0,034 ммоль, выход 53%). МС (apci) m/z = 555,3 (M+H).

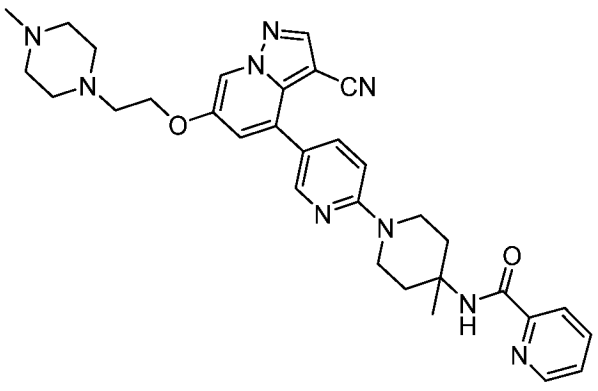
[002537] Пример 464



[002538] N-(1-(5-(6-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002539] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил))этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P91**, 35 мг, 0,0619 ммоль) в ДХМ (0,619 мл) добавляли ТЭА (0,00862 мл, 0,0619 ммоль) и ацетилхлорид (0,124 мл, 0,124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (27,7 мг, 0,0456 ммоль, выход 73,7%). МС (apci) m/z = 608,3 (M+H).

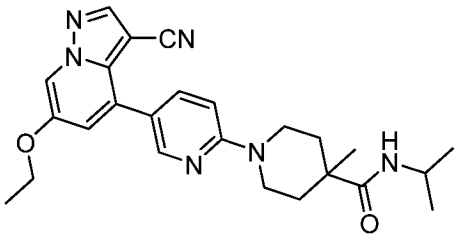
[002540] Пример 465



[002541] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002542] К раствору N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил))этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P91**, 40 мг, 0,0707 ммоль) в ДХМ (1,414 мл), добавляли формальдегид (0,0526 мл, 0,707 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (74,9 мг, 0,354 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный неочищенный остаток непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 0,1% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным $NaCl_{(водн)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (15,4 мг, выход 37,6%). МС (apci) m/z = 580,3 (M+H).

[002543] **Пример 466**



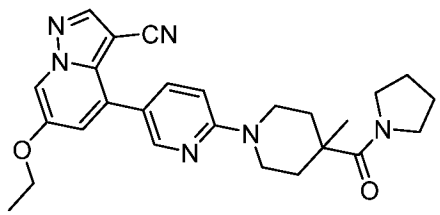
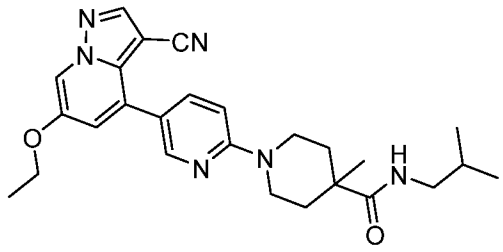
[002544] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропил-4-метилпиперидин-4-карбоксамид

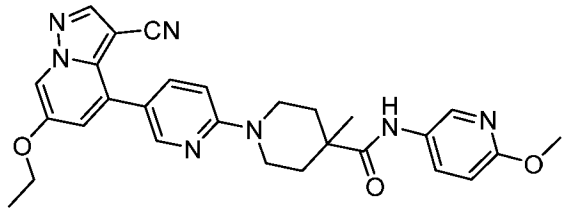
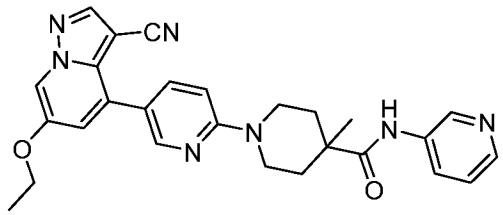
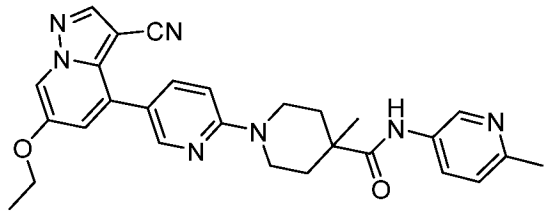
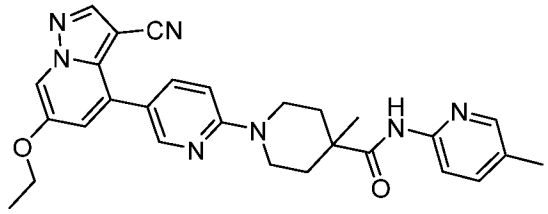
[002545] К раствору 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (**интермедиат P92**, 38,2 мг (0,0942 ммоль) в ДХМ (0,942 мл) добавляли HATU (43,0 мг, 0,113 ммоль), DIEA (0,033 мл, 0,188 ммоль) и пропан-2-амин (0,009 мл, 0,104 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный неочищенный остаток непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C-18 (5-95% ACN в воде [+ 2% ТФК] в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органический экстракт сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении,

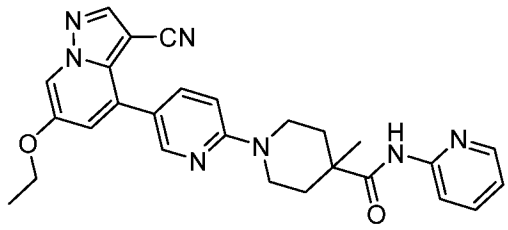
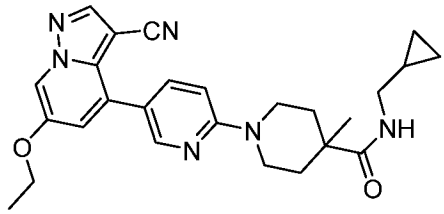
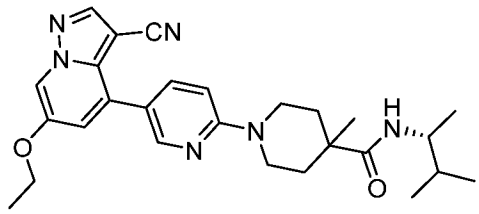
получая указанное в заголовке соединение (32,4 мг, 0,0726 ммоль, выход 77%). МС (apci) m/z = 447,2 (M+H).

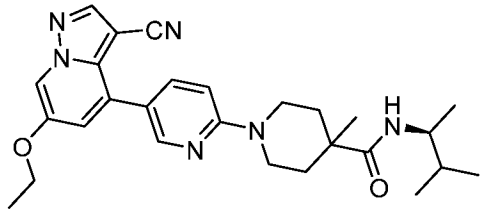
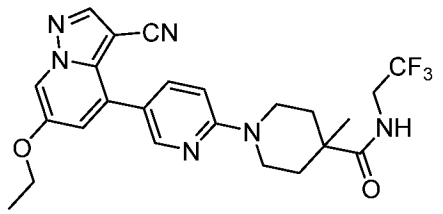
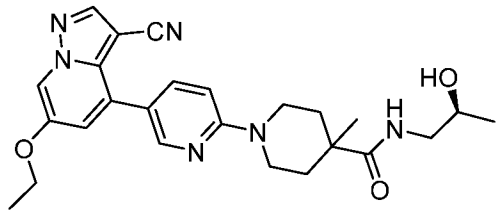
[002546] Соединения из таблицы FFF были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза **Примера 466**, заменяя пропан-2-амин соответствующим амином. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанное в заголовке соединение (и в случае необходимости превращали в свободное основание).

Таблица FFF

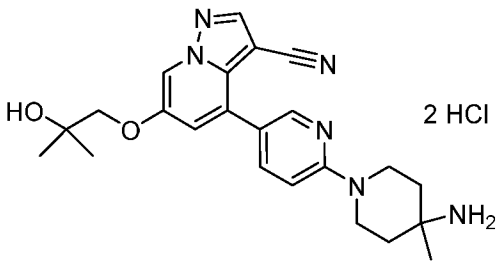
Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**
467		6-этокси-4-(6-(4-метил-4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	459,25 (M+H)
468		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-метилпиперидин-4-карбоксамид	461,25 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
469		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-4 карбоксамида	512,20 (M+H)
470		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	482,20 (M+H)
471		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидина 4-карбоксамид	496,20 (M+H)
472		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(5-метилпиридин-2-ил)пиперидина 4-	496,20 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
		карбоксамид	
473		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	482,20 (M+H)
474		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(циклопропилметил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамид	459,20 (M+H)
475		(R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	475,30 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)
476		(S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид	475,30 (M+H)
477		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидина 4-карбоксамид	487,20 (M+H)
478		(S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксипропил)-4-метилпиперидин-4 карбоксамид	463,20 (M+H)

[002547] **Пример 479**



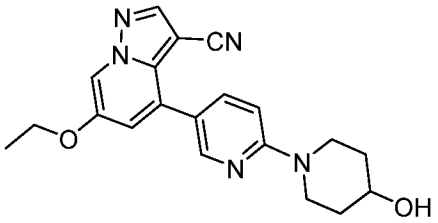
[002548] Дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-

гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002549] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42;** 2,535 г, 7,768 ммоль) в ДМСО (6,1 мл) последовательно добавляли трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (1,998 мг, 9,322 ммоль) и DIEA (4,06 мл, 23,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в 80 мл воды, разбавляли 80 мл гептана и перемешивали в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали 25 мл воды, затем 25 мл гептана. Выделенные твердые вещества сушили при пониженном давлении в течение 18 часов, с получением указанного в заголовке соединение (4,04 г, выход 99,9%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 521,3 (M+H)

[002550] Стадия 2: Получение дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (4,04 г, 7,76 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали до 0 °C. В реакционную смесь добавляли ТФК (5,98 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и охлаждали до 0 °C, а затем добавляли соляную кислоту, 5-6 н. раствор в 2-пропаноле (15,5 мл, 77,5 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Реакционную смесь разбавляли 20 мл MTBE, фильтровали и твердые вещества промывали 20 мл 1: 1 MTBE:MeOH. Выделенные твердые вещества сушили при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3,37 г, выход 88%). МС (apci) m/z = 421,2 (M+H).

[002551] Пример 480

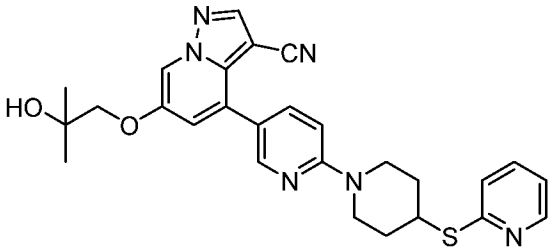


[002552] 6-этокси-4-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-

а]пиридин-3-карбонитрил

[002553] К раствору 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р6**, 0,500 г, 1,77 ммоль) в ДМСО (3,5 мл) добавляли ТЭА (0,741 мл, 5,31 ммоль) и пиперидин-4-ол (269 мг, 2,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 5 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в ледяную воду. Полученные твердые вещества выделяли фильтрованием при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (501 мг, 1,38 ммоль, 77,8% выход). МС (apci) m/z = 364,2 (M+H).

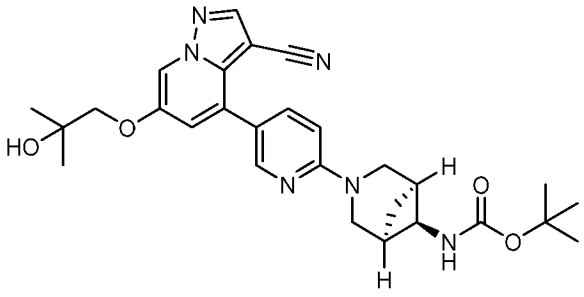
[002554] **Пример 481**



[002555] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илтио)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3 карбонитрил

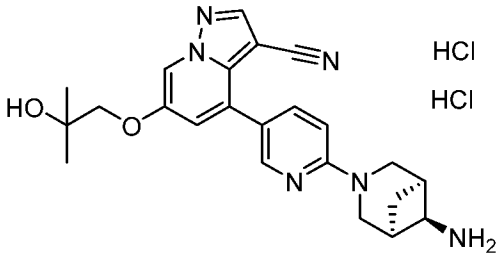
[002556] К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р42**; 210 мг, 0,64 ммоль) и 2-(пиперидин-4-илсульфанил)пиридина (357 мг, 1,84 ммоль) в DMA (1,6 мл) добавляли ТЭА (628 мкл, 4,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °С. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 61% выход). МС (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[002557] **Пример 482**



[002558] Стадия 1: Получение трет-бутил ((1R,5S,6R)-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 200 мг, 0,57 ммоль) и трет-бутил ((1R,5S,6R)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата (169 мг, 0,80 ммоль) в ДМСО (0,57 мл) добавляли DIEA (298 мкл, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере $N_{2(г)}$ при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (5,7 мл). Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали водой (3 × 5 мл), затем MTBE (3 × 5 мл). Выделенные твердые вещества сушили при пониженном давлении, а фильтрат MTBE упаривали при пониженном давлении. Остаток фильтрата очищали хроматографией с обращенной фазой C18 (5-50% ACN в воде). Твердый осадок и продукт хроматографии объединяли и упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединенияе (292 мг, выход 98%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 519,20 (M+H).

[002559] **Пример 483**

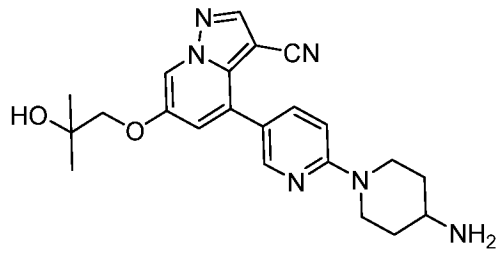


[002560] Дигидрохлорид 4-(6-((1R,5S,6R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002561] К раствору трет-бутил ((1R,5S,6R)-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил))пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)карбамата (пример 507A; 148 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (571 мкл) по каплям добавляли HCl(конц.) (476 мкл, 5,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Добавляли MTBE (1 мл) и наблюдали образование суспензии. Суспензию фильтровали и твердые вещества

промывали 10% MeOH в MTBE (3 × 1 мл), с получением очищенного указанного в заголовке соединения (114 мг, выход 81%). МС (apci) m/z = 419,15 (M+H).

[002562] Пример 484

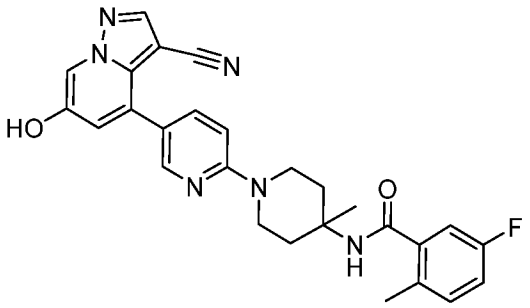


[002563] 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002564] Стадия 1: Получение трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата. К раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 205 мг, 0,628 ммоль) и трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата (252 мг, 1,26 ммоль) в DMA (2,09 мл) добавляли DIEA (549 мкл, 3,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый количественный выход, 319 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 507,20 (M+H)

[002565] Стадия 2: Получение 4-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидина-4-ил)карбамата (319 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (3,15 мл) и добавляли ТФК (3,14 мл, 40,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в ДХМ и очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ с 0,1-0,9% NH_4OH в качестве градиента элюента), с получением очищенного указанного в заголовке соединения (37 мг, выход 53%) МС (apci) m/z = 407,2 (M+H).

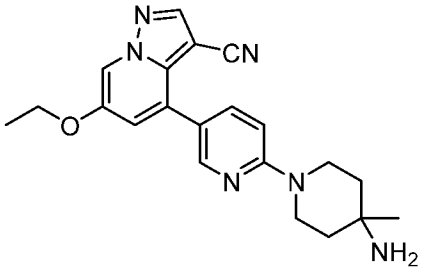
[002566] Пример 485



[002567] N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2 метилбензамид

[002568] К раствору дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P67**; 503 мг, 1,19 ммоль), 5-фтор-2-метилбензойной кислоты (552 мг, 3,58 ммоль) и HATU (1,36 г, 3,58 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли DIEA (1,7 мл, 9,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (4 мл) и добавляли NaOH (5,97 мл, 11,9 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и промывали водой. pH доводили до 5 с помощью AcOH, и затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (534 мг, выход 92%) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 485,2 (M+H).

[002569] **Пример 486**

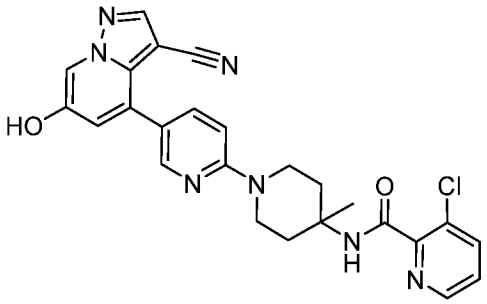


[002570] 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002571] Раствор трет-бутил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**Пример 446**, 100 мг, 0,210 ммоль)

в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (5-50% [MeOH + 2% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,0531 ммоль, выход 25,3%). МС (apci) m/z = 377,2 (M+H).

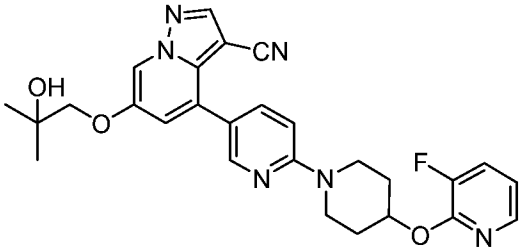
[002572] Пример 487



[002573] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[002574] К раствору дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P67**; 256) мг, 0,608 ммоль), 3-хлорпиколиновой кислоты (287 мг, 1,82 ммоль) и HATU (294 мг, 1,82 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли DIEA (0,74 мл, 4,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл) и смесью AcOH:вода 4:1 (10 мл), а затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали смесью 4:1 AcOH:вода, а затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ТГФ (4 мл) и 2M NaOH (6 мл). Раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в ДХМ (2 мл) и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение в виде соли ТФК. Соли ТФА ресуспендировали в ДХМ и пропускали черезсмолу Pl-HCO_3 для элюирования свободного от основания продукта. Органические элюенты упаривали при пониженном давлении и перекристаллизовывали, используя смесь ДХМ/смесь изомеров гаксана с получением указанного в заголовке соединения (226 мг, выход 76%). МС (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[002575] Пример 488



[002576] 4-(6-(4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

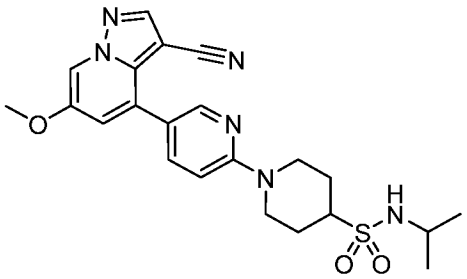
[002577] Стадия 1: Получение трет-бутил 4 -((3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (175 мг, 0,869 ммоль) в ДМФА (2,2 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 41,7 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли 2,3-дифторпиридин (100 мг, 0,869 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (предполагаемый количественный выход, 258 мг) с достаточной чистотой для стадии 2. МС (apci) m/z = 197,2 (M-Boc).

[002578] Стадия 2: Получение гидрохлорид 3-фтор-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина. К раствору трет-бутил 4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (предполагаемое 258 мг, 0,869 ммоль) в 4,3 мл ДХМ добавляли ТФК (4,3 мл, 55,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток ресуспендировали в MeOH и добавляли 4 н HCl в диоксане (4 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде дигидрохлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (apci) m/z = 197,1 (M+H).

[002579] Стадия 3: Получение 4-(6-(4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К смеси 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**; 40 мг, 0,123 ммоль) и дигидрохлорид 3-фтор-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина (66 мг, 0,245 ммоль) в

DMA (0,817 мл) добавляли ТЭА (103 мкл, 0,735 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой, и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$,фильтровали и упаривали при пониженном давлениис получением указанного в заголовке соединения (17 мг, выход 28%). МС (apci) m/z = 503,2 (M+H).

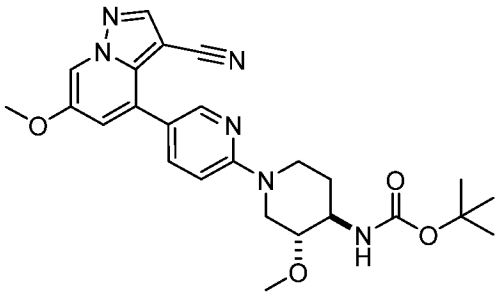
[002580] Пример 489



[002581] 1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперидин-4-сульфонамид

[002582] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P93;** 31,8 мг, 0,119 ммоль), N-изопропилпиперидин-4-сульфонамида (**интермедиат R18;** 45 мг, 0,218 ммоль) и DIEA (62,1 мкл, 0,356 ммоль) в ДМСО (500 мкл) перемешивали в течение 2 дней при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой, охлаждали до 0 °C и полученную суспензию фильтровалиТвердые вещества промывали водой и очищали хроматографией на силикагеле (используя 30-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (11,5 мг, выход 21%). МС (apci) m/z = 455,15 (M+H).

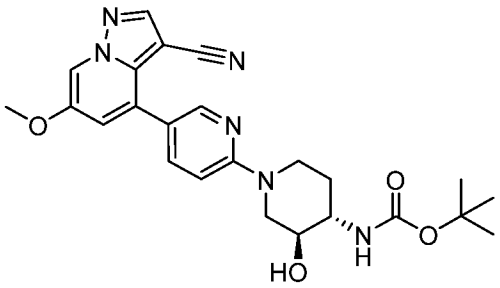
[002583] Пример 490



[002584] *транс*-трет-бутил-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)карбамат

[002585] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P93;** 201,7 мг, 0,7519 ммоль), трет-бутил (3-метоксипиперидин-4)ил)карбамата (смесь транс-изомеров) (259,8 мг, 1,128 ммоль) и DIEA (394,0 мкл, 2,256 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой и охлаждали до 0 °C. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали холодной водой (3x) и очищали хроматографией на силикагеле (используя 30-70% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (299,8 мг, выход 83%),МС (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[002586] Пример 491

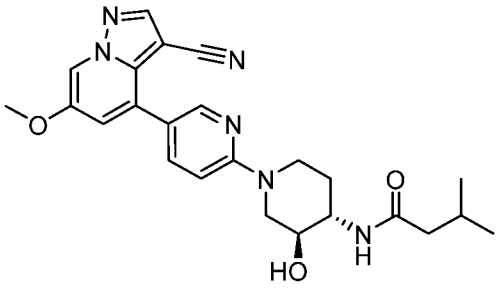


[002587] трет-бутил ((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил) карбамат

[002588] В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P93;** 158,5 мг, 0,5909 ммоль) и трет-бутил((3S, 4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (216,3 мг, 1000 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли DIEA (516,0 мкл, 2,954 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 100 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой и полученную суспензию фильтровали. Твердые вещества промывали водой (3x), затем сушили при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения

(335,8 мг, количественный выход).МС (apci) m/z = 465,2 (M+H).

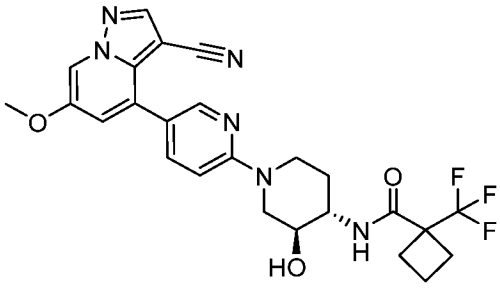
[002589] Пример 492



[002590] N-((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002591] Раствор 4-(6-((3S,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (**интермедиат P94;** 50 мг, 0,11 ммоль) и DIEA (120 мкл, 0,69 ммоль) в ДХМ (2 мл) охлаждали до 0 °C, затем добавляли изовалерилхлорид (33 мкл, 0,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0 °C, а затем в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), затем снова посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 20-80% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК распределяли между насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и пропускали через фильтр PS. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 3% выход).МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002592] Пример 493

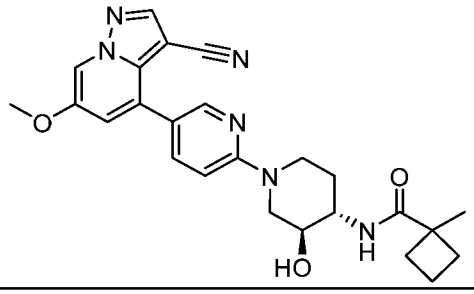
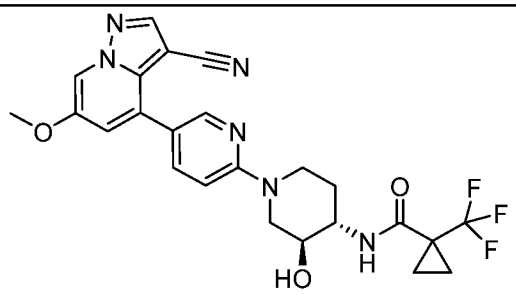


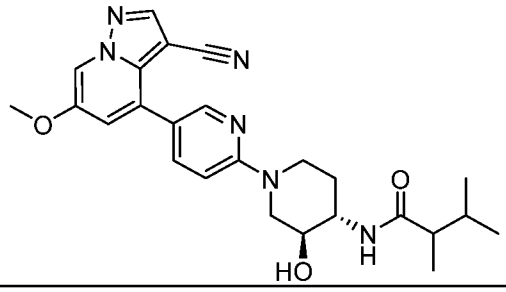
[002593] N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

[002594] В раствор дигидрохлорид 4-(6 -((3S, 4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P94;** 50 мг, 0,11 ммоль) и DIEA (120 мкл, 0,686 ммоль) в ДХМ (2 мл) последовательно добавляли 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновую кислоту (46,1 мг, 0,274 ммоль) и HATU (104 мг, 0,274 ммоль), затем перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (18,4 мг, выход 26%). МС (apci) m/z = 515,2 (M+H).

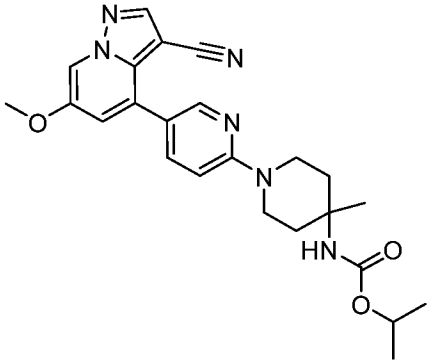
[002595] Соединения из таблицы **GGG** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в синтезе N-((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида (**Пример 493**) заменяя 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. Указанные в заголовке соединения выделяли после хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента.

Таблица GGG

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
494		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид	461,3 (M+H)
495		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид	501,2 (M+H)

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
496		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2,3-диметилбутанамид	463,2 (M+H)

[002596] Пример 497

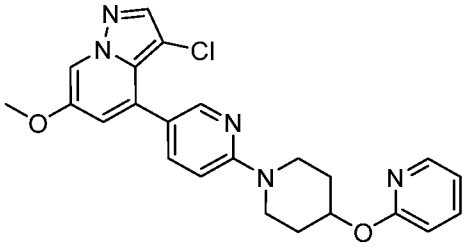


[002597] Изопропил (1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[002598] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P93;** 26,5 мг, 0,0988 ммоль), гидрохлорид изопропил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R19, часть B;** 72,3 мг, 0,305 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (322 мг, 0,988 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. В ходе реакции добавляли дополнительное количество гидрохлорид изопропил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (72,3 мг, 0,305 ммоль) и несколько капель DIEA. После перемешивания в течение 6 дней при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (4x). Объединенные ДХМ экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,1 мг, 12% выход).МС (apci) m/z = 449,2

(M+H).

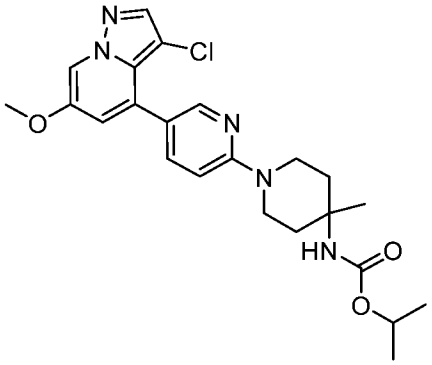
[002599] Пример 498



[002600] 3-хлор-6-метокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин

[002601] В сосуде под давлением смесь 3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридина (**пример 417, стадия 2;** 30 мг, 0,11 ммоль), 2-(пиперидин-4-илокси)пиридина (29 мг, 0,16 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (176 мг, 0,54 ммоль) в ДМСО (200 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в 2 н. $NaOH_{(водн.)}$ (2 мл) и экстрагировали 10% изо-PrOH в ДХМ (2 × 3 мл) на фильтре PS. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 47%). МС (apci) m/z = 436,1 (M+H).

[002602] Пример 499

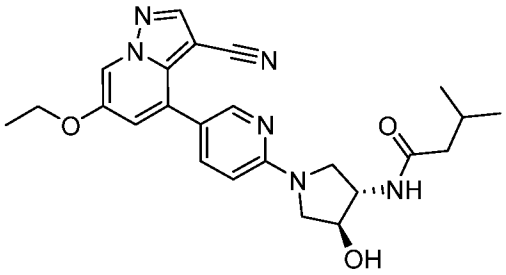


[002603] Изопропил (1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[002604] Смесь 3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридина (**пример 417, стадия 2;** 26,5 мг, 0,0954 ммоль), гидрохлорид изопропил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата(**интермедиат R19;** 70,9 мг, 0,299 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (311 мг, 0,954 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °C. Реакционную

смесь охлаждали до температуры окружающей среды. В ходе реакции добавляли дополнительное количество гидрохлорид изопропил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R19, часть B;** 70,9 мг, 0,299 ммоль) и несколько капель DIEA. После перемешивания в течение 6 дней при температуре окружающей среды реакционную смесь распределяли между водой и ДХМ, затем экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (3x). Экстракты ДХМ объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,8 мг, 3% выход).МС (apci) m/z = 458,15 (M+H).

[002605] Пример 500



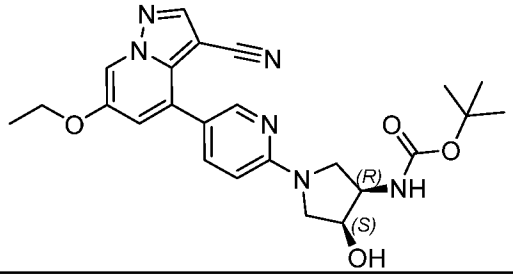
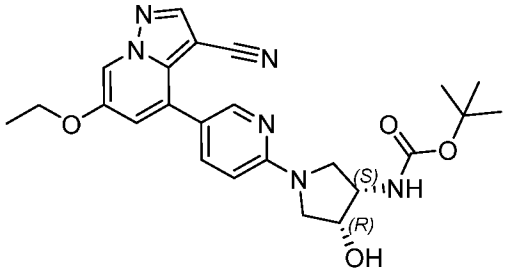
[002606] N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метилбутанамид

[002607] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6,** 176,2 мг, 0,6242 ммоль) и гидрохлорид N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида (**интермедиат R21;** 270 мг, 1,212 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) добавляли DIEA (545,1 мкл, 3,121 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C, затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали водой (3 раза), затем сушили при пониженном давлении. Неочищенные твердые вещества очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК суспендировали в MeOH, элюировали через основную смолу (Stratospheres MP-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,5 мг, 77% выход).МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

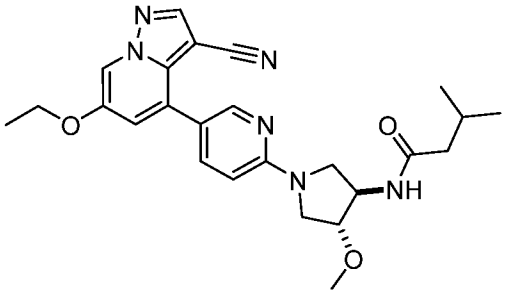
[002608] Соединения из таблицы **HHH** были получены с использованием способа, аналогичного описанному для получения, выделения и очистки N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-

этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида(**Пример 500**), заменяя гидрохлорид N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида на соответствующий коммерческий пирролидин. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС.И продолжительность реакции корректировали соответственно.

Таблица HHH

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
501		трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамат	465,2 (M+H)
502		трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамат	465,2 (M+H)

[002609] Пример 503



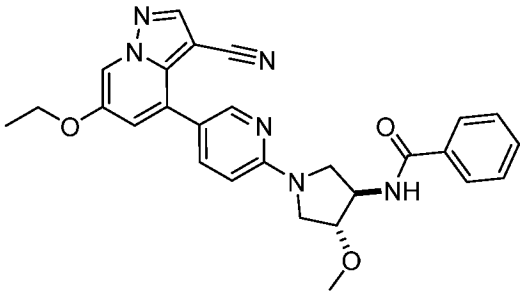
[002610] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-((транс)-4-метоксипирролидин-3-ил) 3-метилбутанамид

[002611] Стадия 1: Получение 4-(6 -((транс)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат**

P6, 252,1 мг, 0,8931 ммоль) в ДМСО (4,5 мл) добавляли трет-бутил((3R,4R)-4-метоксипирролидин-3-ил)карбамат (386,3 мг, 1,786 ммоль) и DIEA (311,1 мкл, 1,786 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (3x) и насыщенным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты сушили над $Na_2SO_{4(тв)}$, затем фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в смеси ДХМ:ТФК 1:1 (4,5 мл), перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (125,8 мг, выход 37%). МС (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[002612] Стадия 2: Получение N-((транс)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида. В раствор 4-(6 -((транс)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (46,0 мг) 0,122 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли изовалерилхлорид (29,6 мкл, 0,243 ммоль) и ТЭА (84,7 мкл, 0,608 ммоль), затем перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 5-60% ДХМ-ацетон в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (45,6 мг, выход 81%). МС (apci) m/z = 463,3 (M+H).

[002613] Пример 504

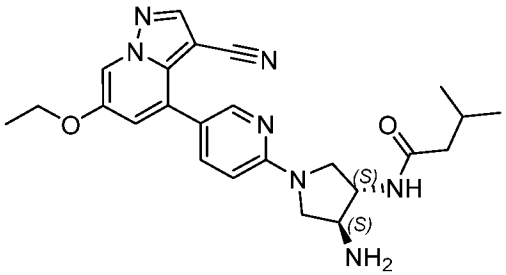


[002614] N-((транс)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метоксипирролидин-3-ил)бензамид

[002615] В раствор 4-(6-((транс)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**пример 503),** стадия 1: 46,5 мг, 0,1229

ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли бензоилхлорид (28,53 мкл, 0,2457 ммоль) и ТЭА (85,63 мкл, 0,6144 ммоль), затем перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 5-60% ДХМ-ацетон в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (45,6 мг, выход 81%). МС (apci) m/z = 483,3 (M+H).

[002616] Пример 505



[002617] N-((3S,4S)-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-метилбутанамид

[002618] Стадия 1: Получениетрет-бутил ((3S, 4S)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата. Смесь трет-бутил ((3S,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамата (**интермедиат Р61**, 49,1 мг, 0,106 ммоль), DIAD (41,1 мкл, 0,211 ммоль), дифенилфосфоразидата (58,2 мг, 0,211 ммоль) и PPh_3 (55,4 мг, 0,211 ммоль) в ТГФ (1 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 99%). МС (apci) m/z = 448,2 (M+H).

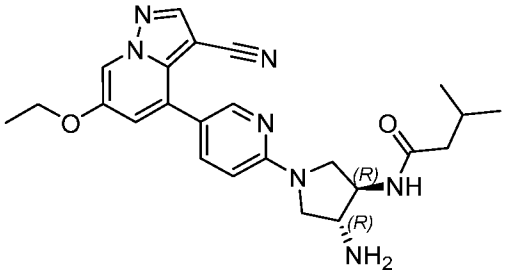
[002619] Стадия 2: Получениедигидрохлорид 4-(6-((3S,4S)-3-амино-4-азидопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил ((3S, 4S)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидина -3-ил)карбамата (51 мг, 0,10 ммоль) в диоксане (1,0 мл) добавляли конц. $HCl_{(водн.)}$ (6,3 мкл, 0,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, после чего упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (48 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 390,15 (M+H).

[002620] Стадия 3: ПолучениеN-((3S,4S)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-

этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида. В раствор дигидрохлорид 4-(6 -((3S, 4S)-3-амино-4-азидопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (48 мг, 0,104 ммоль) и DIEA (90,7 мкл, 0,519 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли по каплям изовалерилхлорид (15,2 мкл, 0,125 ммоль). Охлаждающую баню убирали, и полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-80% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (40,1 мг, выход 82%). МС (apci) m/z = 474,2 (M+H).

[002621] Стадия 4: ПолучениеN-((3S,4S)-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида. Раствор N-((3S,4S)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида (40,1 мг, 0,0847 ммоль) и PPh_3 (44,4 мг, 0,169 ммоль) в ТГФ (1 мл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой (0,1 мл, 0,0847 ммоль), затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Затем добавляли дополнительное количество воды (0,1 мл, 0,0847 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Поскольку реакция оставалась незавершенной, добавляли дополнительное количество воды (0,1 мл, 0,0847 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 55 °С. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя смесь 5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК суспендировали в MeOH и фильтровали через основную смолу (Stratospheres MP-HCO3). Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,5 мг, выход 14%). МС (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[002622] Пример 506



[002623] N-((3R,4R)-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-метилбутанамид

[002624] Стадия 1: Полученитрет-бутил ((3R,4R)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата. Смесь трет-бутил ((3R,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)карбамата (**интермедиат P60,** 52,9 мг, 0,114 ммоль), DIAD (44,3 мкл, 0,228 ммоль), дифенилфосфоридата (62,7 мг, 0,228 ммоль) и PPh_3 (59,7 мг, 0,228 ммоль) в ТГФ (1 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 99%). МС (apci) m/z = 490,2 (M+H).

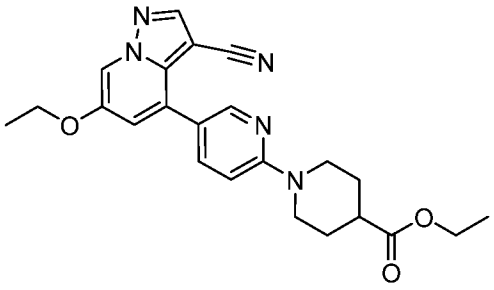
[002625] Стадия 2: Получение дигидрохлорид 4-(6-((3R,4R)-3-амино-4-азидопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил ((3R,4R)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидина-3-ил)карбамата (55 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (1,0 мл) добавляли 12 М $HCl_{(водн.)}$ (6,8 мкл, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, после чего упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (52 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 390,1 (M+H).

[002626] Стадия 3: ПолучениеN -((3R, 4R)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида. В холодный (0 °C) раствор дигидрохлорид 4-(6-((3R,4R)-3-амино-4-азидопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (52 мг, 0,112 ммоль) и DIEA (98,2 мкл, 0,562 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям изовалерилхлорид (16,5 мкл, 0,135 ммоль). Охлаждающую баню убирали, и полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную

смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-80% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (55,3 мг, количественный выход).МС (apci) m/z = 474,2 (M+H).

[002627] Стадия 4: ПолучениеN-((3R,4R)-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида. Раствор N -((3R,4R)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-метилбутанамида (55,3 мг, 0,117 ммоль) и PPh_3 (61,3 мг, 0,234 ммоль) в ТГФ (9,57 мкл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой (2,10 мкл, 0,117 ммоль), затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Поскольку реакция оставалась незавершенной, добавляли дополнительное количество воды (2,10 мкл, 0,117 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 дней при 55 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя смесь 5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК суспендировали в MeOH и фильтровали через основную смолу (Stratospheres MP-HCO3). Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,2 мг, выход 10%). МС (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[002628] Пример 507

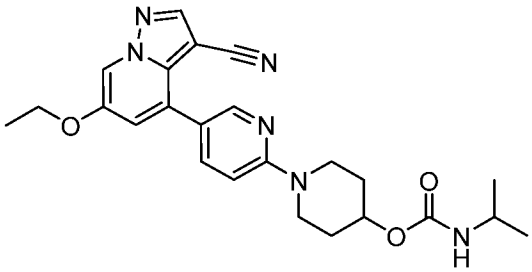


[002629] Этил 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

[002630] Смесь гидрохлорид 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6,** 103,4 мг, 0,3663 ммоль), этилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат R22;** 242,3 мг, 1,251 ммоль) и ТЭА (510,6 мкл, 3,663 ммоль) в ДМСО (3 мл)

перемешивали в течение 6 дней при 60 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между водой и ДХМ. Полученную двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (3x), а затем смесью ДХМ/изо-PrOH 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-25% ДХМ/MeOH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (66,3 мг, выход 41%). МС (apci) m/z = 420,2 (M+H).

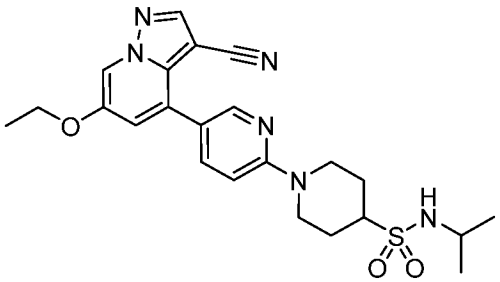
[002631] Пример 508



[002632] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илизопропилкарбамат

[002633] Раствор 2-изоцианатопропана (50,5 мг, 0,593 ммоль) в ДХМ (1 мл) и 12 М $HCl_{(водн.)}$ (0,1 мл, 0,0825 ммоль) добавляли к 6-этокси-4-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрилу (**интермедиат P52,** 30 мг, 0,0825 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 20-80% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6,0 мг, 16% выход). МС (apci) m/z = 449,2 (M+H).

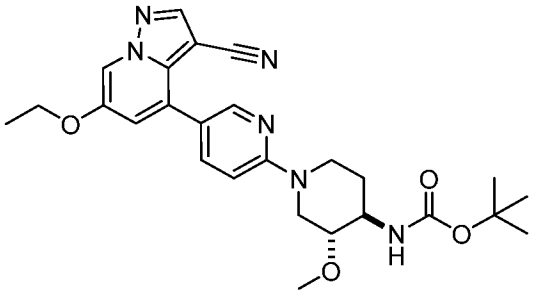
[002634] Пример 509



[002635] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропилпиперидин-4-сульфонамид

[002636] Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6,** 32,1 мг, 0,114 ммоль), N-изопропилпиперидин-4-сульфонамида (**интермедиат R18;** 45 мг, 0,218 ммоль) и DIEA (59,6 мкл, 0,341 ммоль) в ДМСО (500 мкл) перемешивали в течение 2 дней при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой, охлаждали до 0 °C и полученную суспензию фильтровали. Твердые вещества промывали водой и очищали хроматографией на силикагеле (используя 30-100% смесь изомеров гексана/ EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (9,8 мг, выход 16%). МС (apci) m/z = 469,2 (M+H).

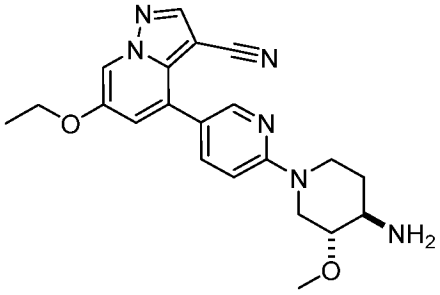
[002637] Пример 510



[002638] *транс*-трет-Бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-((3-метоксипиперидин-4-ил)карбамат

[002639] Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат **P6**, 106,1 мг, 0,3759 ммоль), трет-бутил (3-метоксипиперидин-4-ил)карбамата (смесь транс-изомеров) (173,1 мг, 0,7517 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (612,3 мг, 1,879 ммоль) в ДМСО (2,0 мл) перемешивали в течение 4 дней при 60 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Полученную суспензию фильтровали, а твердые вещества промывали водой. Неочищенное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-60% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (154 мг, выход 83%). МС (apci) m/z = 493,2 (M+H).

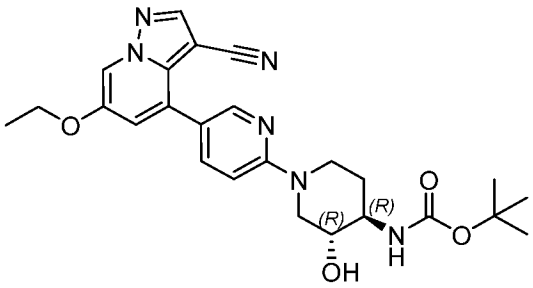
[002640] Пример 511



[002641] *транс*-4-(6-((3R,4R)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002642] Раствор трет-бутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)карбамата (**Пример 510**; 181 мг, 0,367 ммоль) суспендировали в ДХМ (3 мл) и добавляли ТФК (1,5 мл, 19 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток распределяли между ДХМ и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, затем экстрагировали смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 (3x), затем EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (45,4 мг, выход 32%). МС (apci) m/z = 393,2 (M+H).

[002643] **Пример 512**



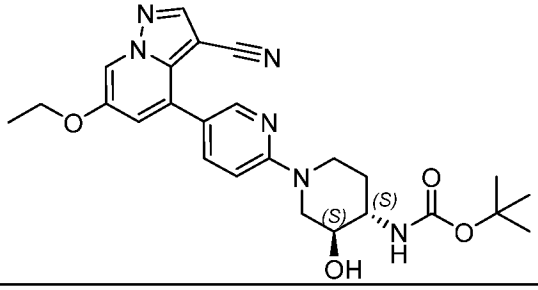
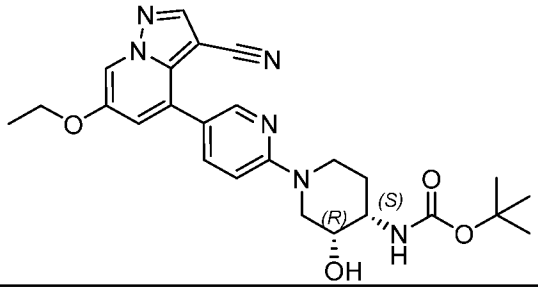
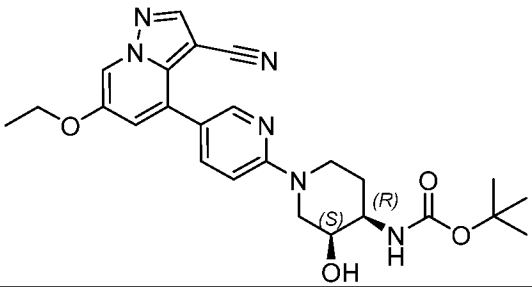
[002644] трет-бутил ((3R,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил) карбамат

[002645] В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 177,8 мг, 0,6299 ммоль) и трет-бутил ((3R,4R)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (199 мг, 0,9201 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) добавляли DIEA (55,01 мкл, 3,149 ммоль) и перемешивали в течение 2 дней при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой и полученную суспензию фильтровали. Твердые вещества промывали водой (3x), затем сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (255,2 мг, выход

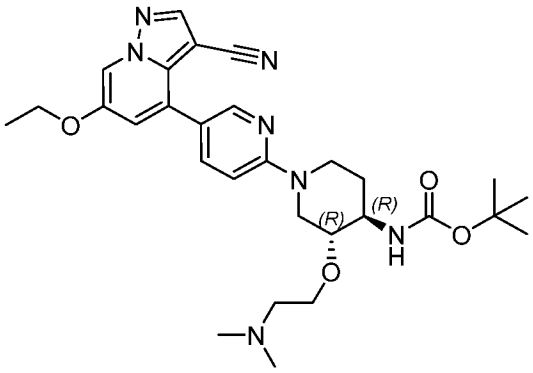
81%). МС (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[002646] Соединения из таблицы **III** были получены с использованием способа, аналогичного описанному для получения, выделения и очистки трет-бутил ((3R,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло)[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата(**Пример 512**), заменяя трет-бутил ((3R,4R)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамат подходящим коммерческим пиперидином. Реакции проводили при 90-95 °C и завершение контролировали с помощью ЖХМС. И продолжительность реакции корректировали соответственно.

Таблица III

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
513		трет-бутил ((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамат	479,2 (M+H)
514		трет-бутил ((3R, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамат	479,2 (M+H)
515		трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамат	479,2 (M+H)

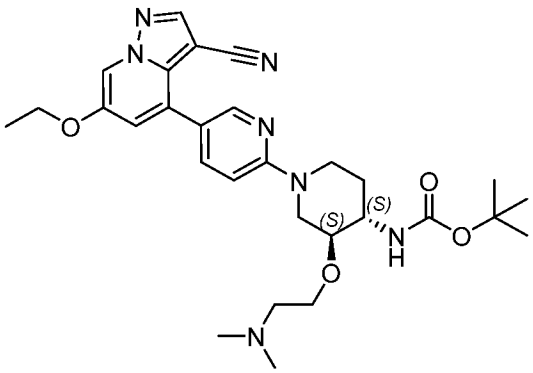
[002647] Пример 516



[002648] трет-бутил ((3R,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-(диметиламино)этокси)пиперидин-4-ил)карбамат

[002649] В раствор трет-бутил ((3R,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (**пример 512**; 51,8 мг, 0,108 ммоль) и гидробромид 2-бром-N, N-диметилэтан-1-амина (25,2 мг, 0,108 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (189 мкл, 1,08 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды вводили 5 мг NaH. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды перед добавлением гидробромид 2-бром-N, N-диметилэтан-1-амина (25,2 мг, 0,108 ммоль) и DIEA (189 мкл, 1,08 ммоль)в 1 мл ДХМ. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК суспендировали в МеОН, элюировали через основную смолу (Stratospheres MP-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,7 мг, 5% выход). МС (apci) m/z = 550,2 (M+H).

[002650] Пример 517

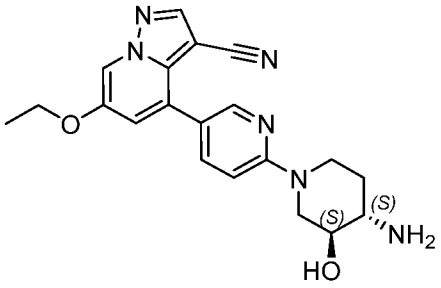


[002651] трет-бутил ((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-

4-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-(диметиламино))этокси)пиперидин-4-ил)карбамат

[002652] Указанное в заголовке соединение получали, добавляли и очищали, используя процедуру, аналогичную описанной для трет-бутил ((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-(диметиламино)этокси)пиперидин-4-ил)карбамата (**пример 516**), замещая трет-бутил ((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамат (**пример 512**) на трет-бутил((3S, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамат (**пример 513**). МС (apci) m/z = 550,3 (M+H).

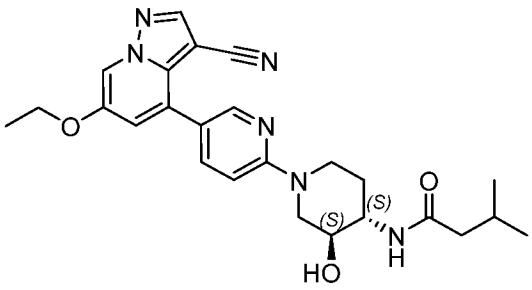
[002653] **Пример 518**



[002654] 4-(6-((3S,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002655] В раствор трет-бутил ((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин- 4-ил)карбамата (**пример 513**; 174,3 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 12 М $HCl_{(водн.)}$ (22,13 мкл, 0,7284 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в MeOH и элюировали через основную смолу (Stratospheres MP-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (137 мг, выход 96%) .МС (apci) m/z = 379,15 (M+H).

[002656] **Пример 519**

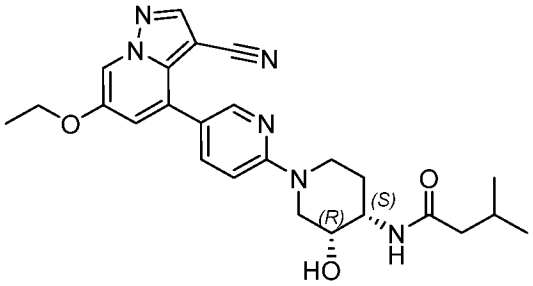


[002657] N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-

ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002658] Раствор 4-(6-((3S,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**Пример 518**; 50 мг, 0,132 ммоль) и DIEA (115 мкл, 0,661 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 20 минут при 0 °C.В холодный раствор добавляли по каплям изовалерилхлорид (32,2 мкл, 0,264 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-80% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (30,9 мг, выход 51%). МС (apci) m/z = 463,25 (M+H).

[002659] **Пример 520**



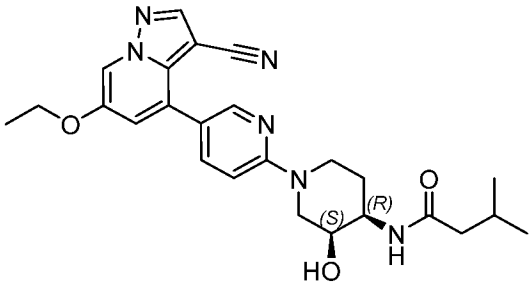
[002660] N-((3R,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002661] Стадия 1: Получение дигидрохлорида 4-(6-((3R,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрилаВ раствор трет-бутил ((3R,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (**пример 514**; 293,5 мг, 0,6133 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 12 M $HCl_{(водн.)}$ (100,7 мкл, 1,227 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (276 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[002662] Стадия 2: Получение N -((3R, 4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида. В раствор дигидрохлорид 4-(6-((3R, 4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (112 мг, 0,2481 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (433,4 мкл, 2,481 ммоль), а затем

перемешивали в течение 5 минут при 0 °C. В холодный раствор добавляли по каплям изовалерилхлорид (60,51 мкл, 0,4963 ммоль). Охлаждающую баню убирали и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (115,7 мг, количественный выход). МС (apci) m/z=463,2 (M+H).

[002663] Пример 521



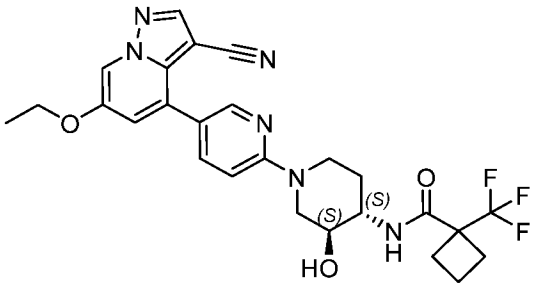
[002664] N-((3S,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002665] Стадия 1: Получение дигидрохлорида 4-(6-((3S,4R)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил ((3S, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин- 4-ил)карбамата (**пример 515**; 341,5 мг, 0,7136 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 12 М $HCl_{(водн.)}$ (117,2 мкл, 1,427 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (322 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[002666] Стадия 2: ПолучениеN-((3S,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида.В раствор дигидрохлорид 4-(6 -((3S, 4R)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила(160,4 мг, 0,3554 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (620,7 мкл, 3,554 ммоль), а затем перемешивали в течение 5 минут при 0 °C. В холодный раствор добавляли по каплям изовалерилхлорид (86,65 мкл, 0,7108 ммоль). Охлаждающую баню убирали и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в

качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (63,4 мг, выход 39%). МС (apci) m/z=463,2 (M+H).

[002667] Пример 522



[002668] N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

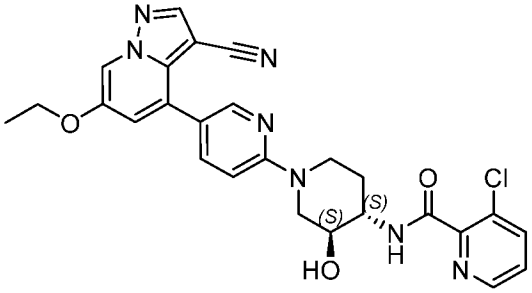
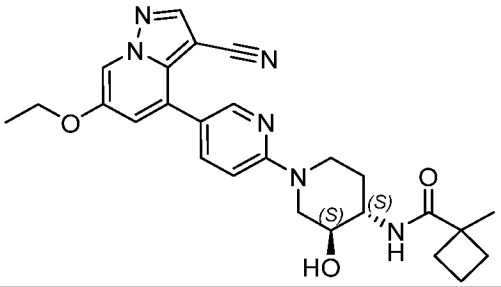
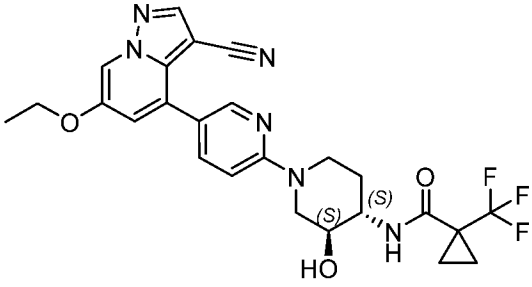
[002669] Стадия 1: Получение дигидрохлорида 4-(6-((3S,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила.В раствор трет-бутил ((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (**пример 513**; 845,1 мг, 1,766 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 12 М $HCl_{(водн.)}$ (290,0 мкл, 3,532 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (797 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 379,3 (M+H).

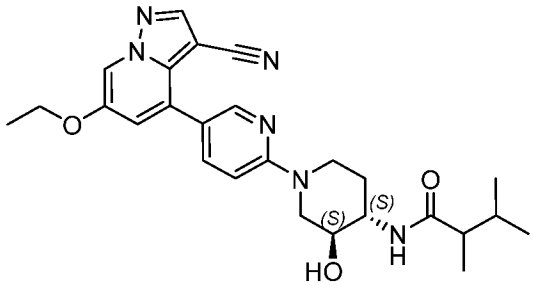
[002670] Стадия 2: Получение N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидина-4-ил)-1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида. В раствор дигидрохлорида 4-(6-((3S, 4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (61,6 мг, 0,136 ммоль) и 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (45,9 мг, 0,273 ммоль) в ДХМ (1 мл) последовательно добавляли DIEA (119 мкл, 0,682 ммоль) и HATU (104 мг, 0,273 ммоль), затем перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (45,5 мг, выход 63%). МС (apci) m/z = 529,25 (M+H).

[002671] Соединения из таблицы **JJJ** были получены с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 2, при синтезе N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-

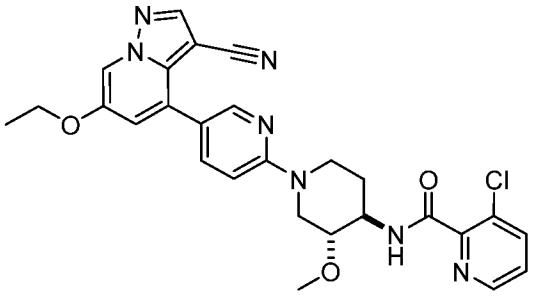
этоксипиразоло)[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида (**пример 522**), заменяя 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновую кислоту соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. Указанные в заголовке соединения выделяли после хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента. Где отмечено (*), хроматографическая очистка предшествовала водной обработке, состоящей из разбавления реакционной смеси ДХМ и промывки водой.

Таблица JJJ

№ Пример а	**Структура**	**Химическое название**	**МС (apci) m/z**
523 *		3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)пиколинамид	518,15 (M+H)
524		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-метилциклобутан-1-карбоксамид	475,3 (M+H)
525		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид	515,2 (M+H)

№ Пример а	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
526		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2,3-диметилбутанамид	477,3 (M+H)

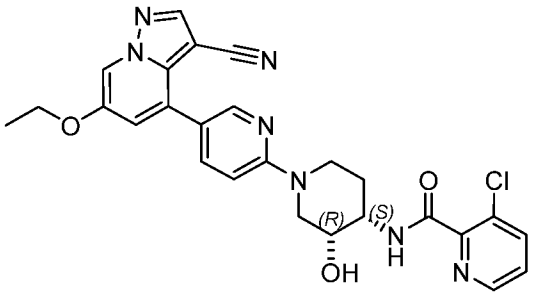
[002672] Пример 527



[002673] *транс*-3-хлор-N-(()-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)пиколинамид

[002674] В раствор транс-4-(6-(()-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**Пример 511**; 26,5 мг, 0,0675 ммоль) в ДМСО (500 мкл) добавляли последовательно 3-хлорпиколиновую кислоту (21,3 мг, 0,135 ммоль), DIEA (59,0 мкл, 0,338 ммоль) и HATU (51,3 мг, 0,135 ммоль). Смесь перемешивали 2,5 часа при температуре окружающей среды, затем разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (21,5 мг, выход 60%). МС (apci) m/z = 532,2 (M+H).

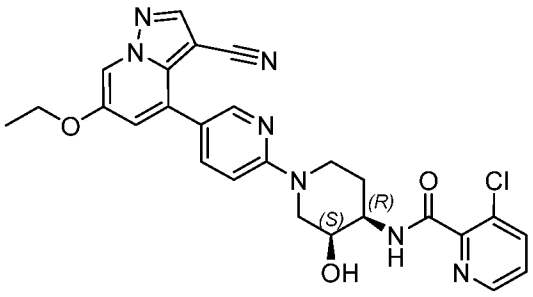
[002675] Пример 528



[002676] 3-хлор-N-((3R,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)пиколинамид

[002677] В раствор 4-(6-((3R, 4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (**Пример 520,** стадия 1; 164 мг, 0,3634 ммоль) в ДХМ (2 мл) последовательно добавляли DIEA (634,6 мкл, 3,634 ммоль), 3-хлорпиколиновую кислоту (229,0 мг, 1,453 ммоль) и HATU (276,3 мг, 0,7267 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды и промывали водой. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (241,1 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 518,1 (M+H).

[002678] Пример 529

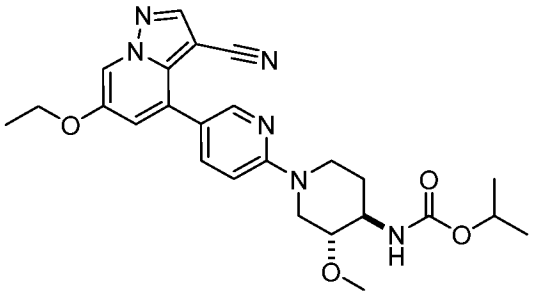


[002679] 3-хлор-N-((3S,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)пиколинамид

[002680] В раствор дигидрохлорида 4-(6-((3S,4R)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**Пример 521,** стадия 1; 161,6 мг, 0,3580 ммоль) в ДХМ (2 мл) последовательно добавляли DIEA (625,3 мкл, 3,580 ммоль), 3-хлорпиколиновую кислоту (225,6 мг, 1,432 ммоль) и HATU (272,3 мг, 0,7161 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды и промывали водой. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 30-100% EtOAc в смеси

изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (241,1 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 518,1 (M+H).

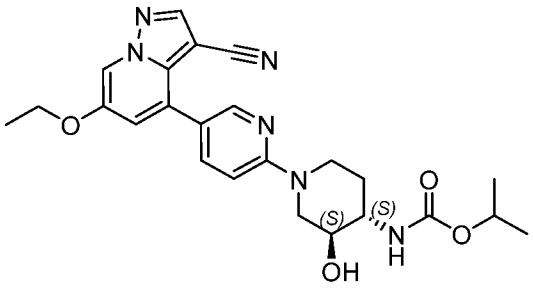
[002681] Пример 530



[002682] *Транс*-изопропил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)карбамат

[002683] В раствор транс-4-(6-(4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**пример 511**; 50 мг (0,13 ммоль) и DIEA (4,45 мкл, 0,0255 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли изопропилкарбонохлоридат (2,34 мг, 0,0191 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-80% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6,3 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 479,15 (M+H).

[002684] Пример 531

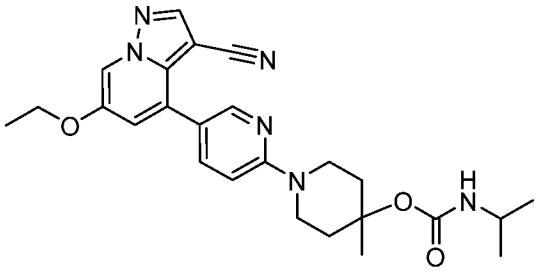


[002685] Изопропил ((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамат

[002686] Раствор 4-(6-((3S,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**Пример 518**; 50 мг, 0,13 ммоль) и DIEA (120 мкл, 0,69 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 20 минут при 0 °C.В холодный раствор добавляли изопропилхлорформиат (33 мкл, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды. Реакционную

смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 98%). МС (apci) m/z = 465,2 (M+H).

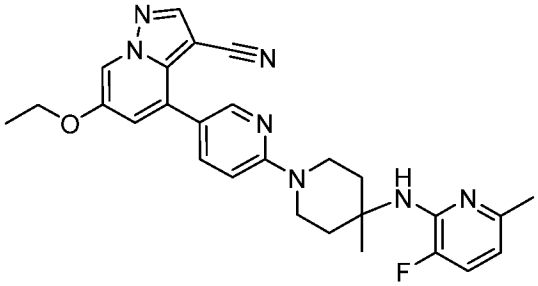
[002687] Пример 532



[002688] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-илизопропилкарбамат

[002689] Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6,** 26,4 мг, 0,0935 ммоль), гидрохлорид 4-метилпиперидин-4-илизопропилкарбамата (**интермедиат R24**; 50 мг, 0,211 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (400 мг, 1,23 ммоль) в ДМСО (1,0 мл) перемешивали в течение ночи при 60 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, затем экстрагировали ДХМ (3x). Объединенные органические экстракты сушили над $Na_2SO_{4(тв)}$, затем фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали сначала хроматографией на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента), затем посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 0-70% воду/ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК распределяли между ДХМ и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, и двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (2x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (2,7 мг, выход 6%). МС (apci) m/z = 463,2 (M+H).

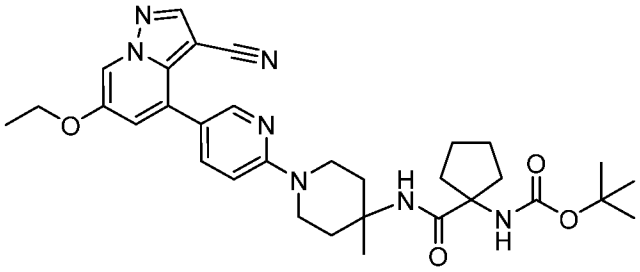
[002690] Пример 533



[002691] 6-этокси-4-(6-(4-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил) амино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002692] Смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P89,** 16,1 мг, 0,0428 ммоль), 2,3-дифтор-6-метилпиридина (28,7 мг, 0,222 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (139,3 мг, 0,4277 ммоль) в ДМСО (1,0 мл) перемешивали в течение 4 дней при 60 °C. Затем добавляли дополнительное количество 2,3-дифтор-6-метилпиридина (28,7 мг, 0,222 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C. Поскольку реакция все еще не прогрессировала в достаточной степени, смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли DIEA (несколько капель). Полученную смесь перемешивали в течение 7 дней при температуре окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, затем экстрагировали ДХМ (3x). Объединенные органические экстракты сушили над $Na_2SO_{4(тв)}$, затем фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 10% выход). МС (apci) m/z = 486,2 (M+H).

[002693] **Пример 534**



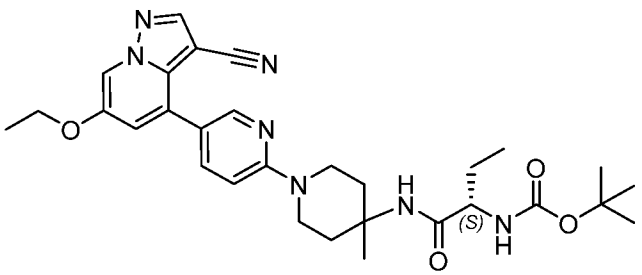
[002694] Трет-бутил (1-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)циклопентил)карбамат

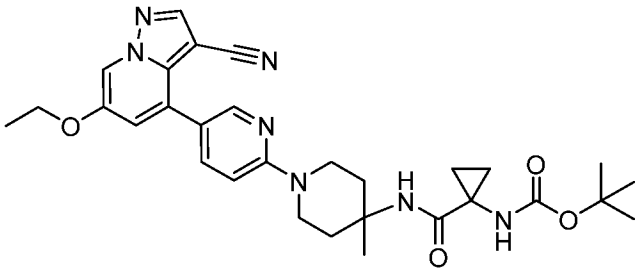
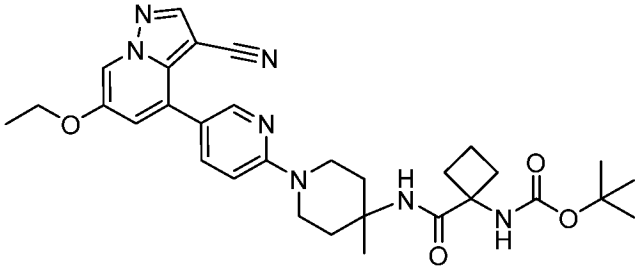
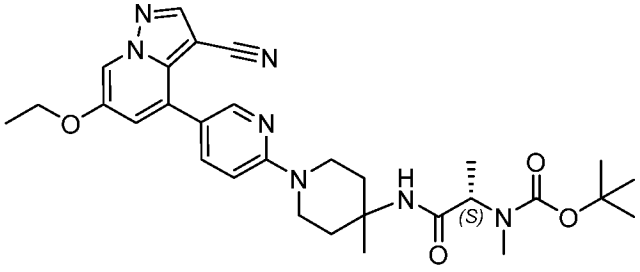
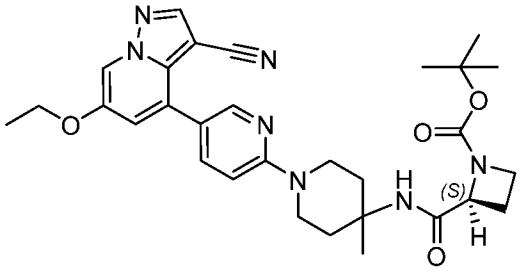
[002695] В раствор 1-((трет-бутоксикарбонил) амино)циклопентан-1-карбоновой кислоты (24 мг, 0,11 ммоль) в DMA (445 мкл) добавляли последовательно HATU (41 мг, 0,11 ммоль), дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-

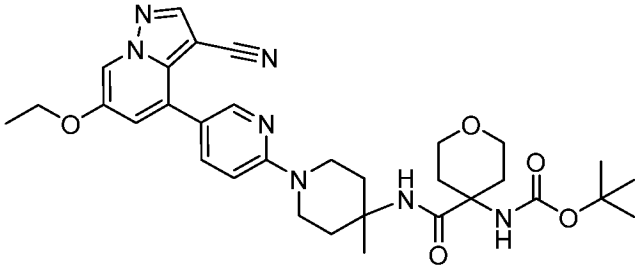
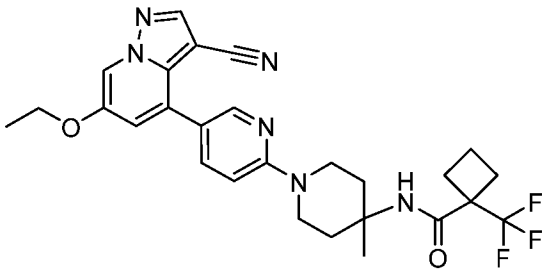
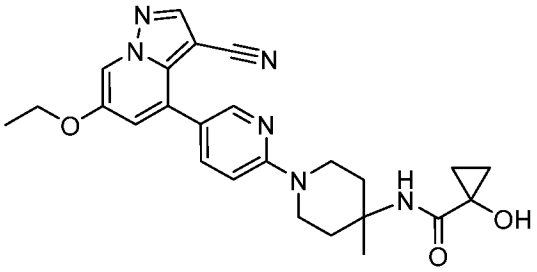
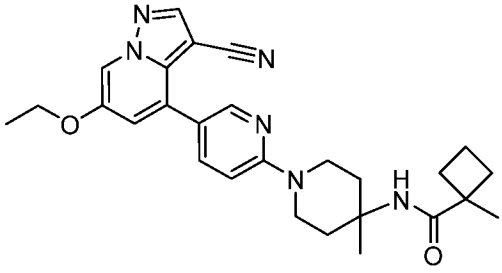
этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P95**; 40 мг, 0,089 ммоль) и DIEA (78 мкл, 0,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, а затем фильтровали при пониженном давлении.Твердые вещества последовательно промывали DMA (3 × 0,2 мл) и гептаном (3 × 0,5 мл), затем сушили при пониженном давлении. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-60% ACN в воде в качестве градиента элюента). Твердые вещества после фильтрации объединяли с очищенными фракциями после хроматографии с получением очищенного указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 96%). МС (apci) m/z = 588,3 (M+H); 610,2 (M+Na).

[002696] Соединения из таблицы **ККК** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в синтезе трет-бутил (1-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)циклопентил)карбамата (**Пример 534**), заменяя 1 -((трет-бутоксикарбонил) амино)циклопентан-1-карбоновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. Реакции, которые давали суспензии, обрабатывали/очищали, следуя способу, который использовался в синтезе **примера 534,** используя подходящий градиент элюента для хроматографической очистки фильтрата. Для реакций, которые приводили к получению растворов, реакционные смеси непосредственно подвергали хроматографической очистке с использованием подходящего градиента элюента.Любой способ позволил получить очищенные указанные в заголовке соединения.

Таблица ККК

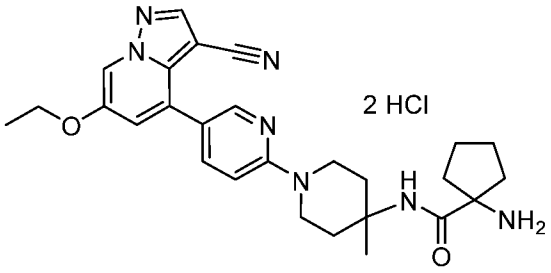
№ Примера	**Структура**	**Химическое название**	**МС (apci) m/z**
535		трет-бутил(S)-(1-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) амино)-1-оксобутан-2-ил)карбамат	562,3 (M+H), 584,3 (M+Na)

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
536		трет-бутил (1-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)циклопропил)карбамат	560,2 (M+H), 582,3 (M+Na)
537		трет-бутил (1-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)циклобутил)карбамат	574,3 (M+H), 596,2 (M+Na)
538		трет-бутил(S)-(1 -((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат	562,3 (M+H), 584,2 (M+Na)
539		трет-бутил(S)-2 -((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)азетидин-1-карбоксилат	560,2 (M+H)

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
540		трет-бутил (4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат	604,3 (M+H), 626,2 (M+Na)
541		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид	527,2 (M+H), 549,2 (M+Na)
542		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-гидроксициклопропан-1 карбоксамид	461,2 (M+H), 483,2 (M+Na)
543		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-	473,3 (M+H), 495,2 (M+Na)

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
		метилциклобутан-1-карбоксамид	

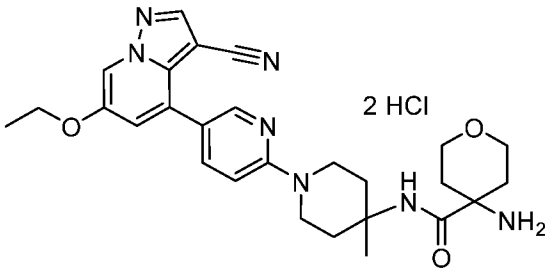
[002697] Пример 544



[002698] Дигидрохлорид 1-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)циклопентан-1-карбоксамид

[002699] В раствор трет-бутил (1-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)циклопентил)карбамата (**пример 534**; 45 мг, 0,077 ммоль) в ДХМ (766 мкл) добавляли 5-6 н. HCl в изо-PrOH (306 мкл, 1,5 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную суспензию разбавляли MTBE (1 мл) и фильтровали при пониженном давлении. Твердые вещества промывали MTBE (3 × 1 мл) и сушили при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (26 мг, выход 60%). МС (apci) m/z = 488,3 (M+H); 510,2 (M+Na).

[002700] Пример 545

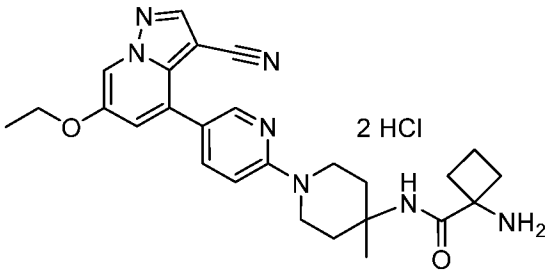


[002701] Дигидрохлорид 4-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

[002702] В раствор трет-бутил (4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил) тетрагидро-2H-пиран-

4-ил)карбамата (**пример 540**; 30 мг, 0,050 ммоль) в ДХМ (497 мкл) добавляли 5-6 н. HCl в изо-PrOH (199 мкл, 0,99 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную суспензию разбавляли MTBE (1 мл) и фильтровали при пониженном давлении. Твердые вещества промывали MTBE (3 × 1 мл) и сушили при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 98%). МС (apci) m/z = 504,3 (M+H); 526,2 (M+Na).

[002703] Пример 546

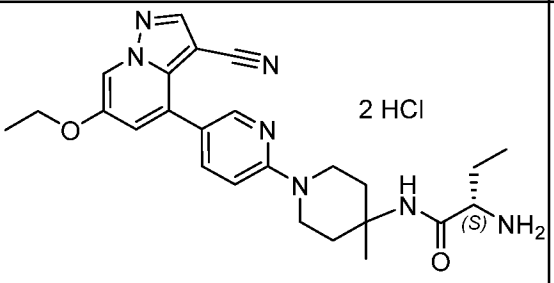
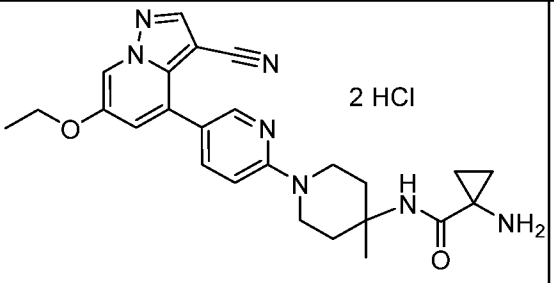
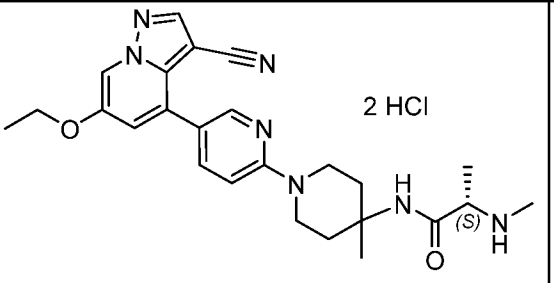


[002704] Дигидрохлорид 1-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)циклобутан-1-карбоксамид

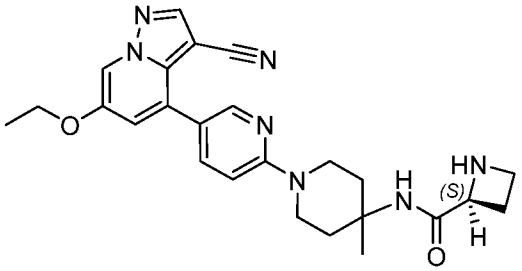
[002705] В раствор трет-бутил (1-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамоил)циклобутил)карбамата (**пример 537**; 25 мг, 0,044 ммоль) в ДХМ (436 мкл) добавляли 5-6 н. HCl в изо-PrOH (174 мкл, 0,87 ммоль), затем перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (24 мг, выход 99%). МС (apci) m/z = 474,2 (M+H); 496,2 (M+Na).

[002706] Соединения из таблицы **LLL** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в синтезе дигидрохлорид 1-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)циклобутан-1-карбоксамида(**Пример 546**), заменяя трет-бутил (1-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин)-4-ил)карбамоил)циклобутил)карбамат (**пример 537**) на соответствующий Boc-защищенный амин из **таблицы KKK**.

Таблица LLL

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
547		Дигидрохлорид ((S)-2-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бутанамид	462,2 (M+H), 484,3 (M+Na)
548		Дигидрохлорид 1-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) циклопропан- 1-карбоксамид	460,2 (M+H), 482,2 (M+Na)
549		Дигидрохлорид (S)-N (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-(метиламино)пропанамид	462,2 (M+H)

[002707] **Пример 550**

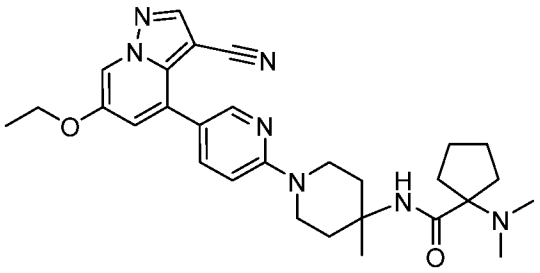


[002708] (S)-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)азетидин-2-карбоксамид

[002709] В раствор трет-бутил(S)-2-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидина -4-ил) карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (**пример 539**; 40 мг, 0,071 ммоль) в ДХМ (357 мкл) добавляли ТФК (55 мкл,

0,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (0,5 мл) и элюировали через основную смолу (StratoSpheres Pl-HCO3), промывая дополнительным количеством MeOH (3 × 0,5 мл). Объединенные фильтраты MeOH упаривали при пониженном давлениис получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. МС (apci) m/z = 460,2 (M+H); 482,2 (M+Na).

[002710] Пример 551

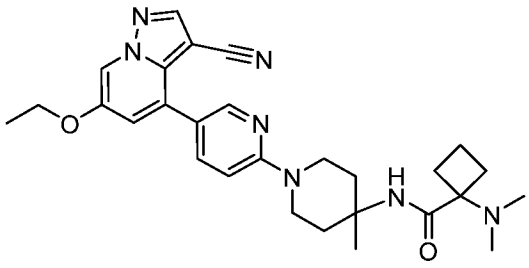
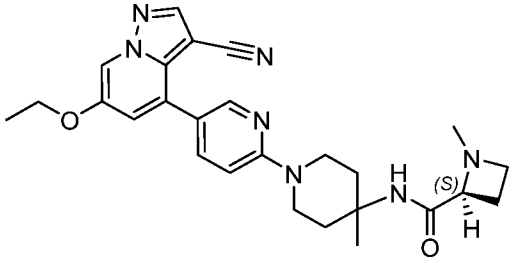
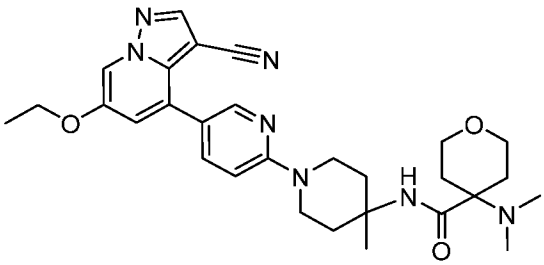


[002711] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-(диметиламино)циклопентан-1-карбоксамид

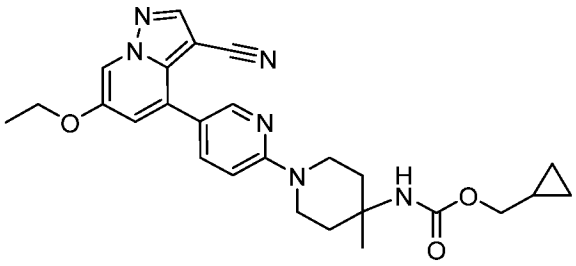
[002712] В раствор дигидрохлорид 1-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)циклопентан-1-карбоксамида (**пример 544**; 24 мг, 0,0428 ммоль) и формальдегида (37 мас.% в воде с 5-15% стабилизатора MeOH; 31,9 мкл, 0,428 ммоль) в ДХМ (428 мкл) добавляли $NaBH(AcO)_3$ (45,4 мг, 0,214 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-75% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 94%). МС (apci) m/z = 516,2 (M+H); 538,2 (M+Na).

[002713] Соединения из таблицы **MMM** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в синтезе N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2)-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-(диметиламино)циклопентан-1-карбоксамида (**пример 551**), заменяя дигидрохлорид 1-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)циклопентан-1-карбоксамида (**пример 544**) указанным амином. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента выделяли указанные в заголовке соединения.

Таблица MMM

№ Примера	Исходный амин, № Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
552	**546**		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1-(диметиламино)циклобутан-1-карбоксамид	502,2 (M+H), 524,2 (M+Na)
553	**550**		(S)-N (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-1 -метилазетидин-2-карбоксамид	474,2 (M+H), 496,2 (M+Na)
554	**545**		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-(диметиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид	532,3 (M+H), 554,3 (M+Na)

[002714] Пример 555

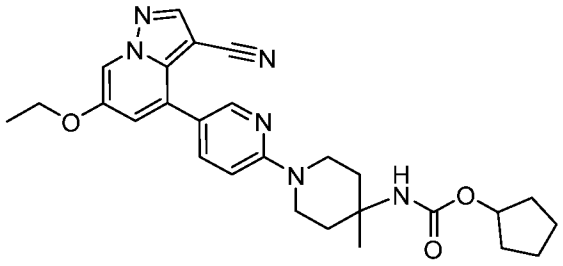


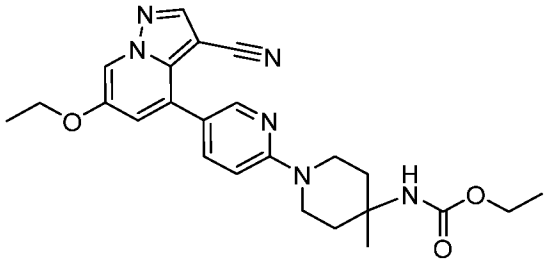
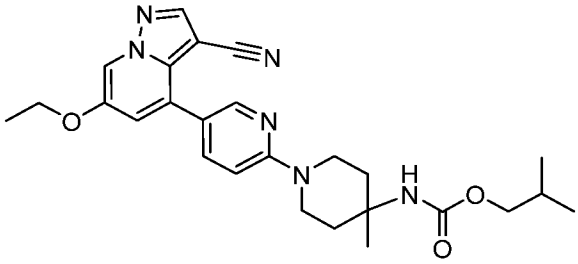
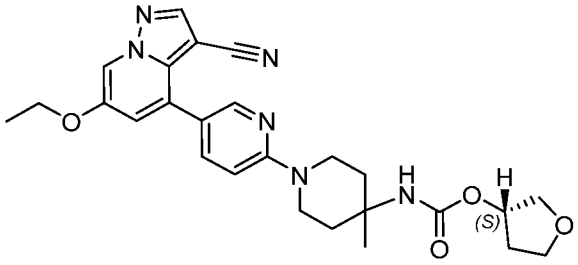
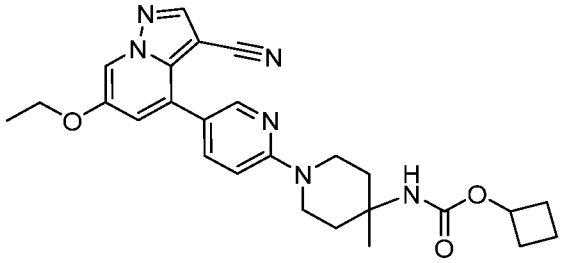
[002715] Циклопропилметил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[002716] В раствор 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P89,** 15,9 мг, 0,0422 ммоль) и DIEA (14,6 мкл, 0,0845 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли циклопропилметилкарбонохлоридат (6,82 мг, 0,0507 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 20-80% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13,4 мг, выход 66%). МС (apci) m/z = 475,2 (M+H).

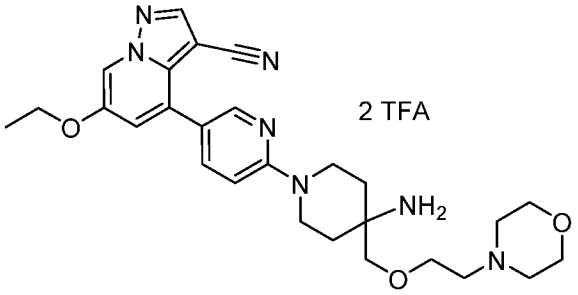
[002717] Соединения из таблицы **NNN** были получены с использованием способа, аналогичного описанному при синтезе циклопропилметил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**Пример 555**), заменяя циклопропилметилкарбонохлоридат соответствующим карбонохлоридатом. Где отмечено (*), карбонохлоридат получали в ходе синтеза, в противном случае использовались коммерческие реагенты. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента выделяли указанные в заголовке соединения.

Таблица NNN

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
556		Циклопентил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат	489,25 (M+H)

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
557		Этил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат	449,2 (M+H)
558		Изобутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат	477,2 (M+H)
559 *		(S)-тетрагидрофуран-3-ил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат	491,2 (M+H)
560 *		Циклобутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат	475,2 (M+H)

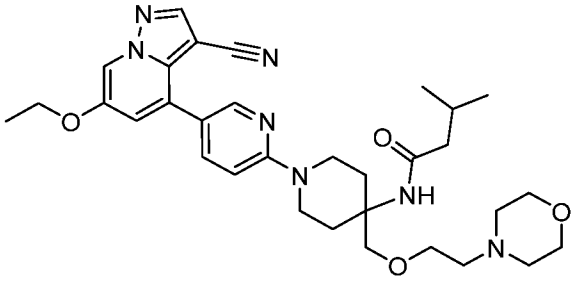
[002718] Пример 561



[002719] Бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(4-амино-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[002720] В суспензию 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P56,** 40 мг, 0,10 ммоль) в ДМФА (2 мл) последовательно добавляли NaH (60% масс. в минеральном масле; 41 мг, 1,0 ммоль) и 4-(2-хлорэтил)морфолином (76 мг, 0,51 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при 50 °C реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в воду (2 мл). Полученную смесь упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 55%). МС (apci) m/z = 506,3 (M+H).

[002721] **Пример 562**

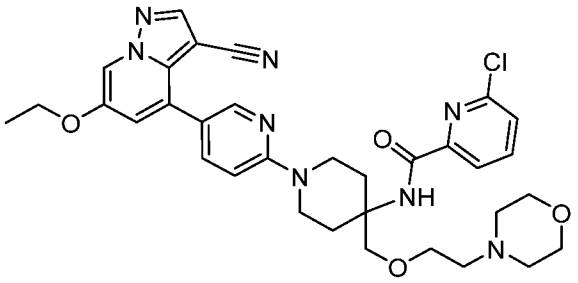


[002722] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002723] В раствор 4-(6-(4-амино-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**Пример 561**; 25 мг, 0,030 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) последовательно добавляли ТЭА (8,3 мкл, 0,059 ммоль) и изовалерилхлорид (4,3 мкл, 0,036 ммоль), затем перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды . Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-7% MeOH в

ДХМ) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,7 мг, 10% выход). МС (apci) m/z = 590,3 (M+H).

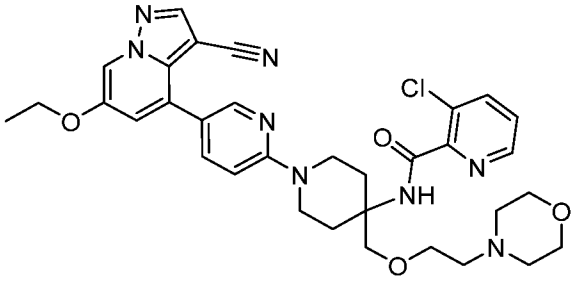
[002724] Пример 563



[002725] 6-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-4-ил)пиколинамид

[002726] В суспензию 4-(6-(4-амино-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила (**Пример 561**; 25 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (1 мл) последовательно добавляли DIEA (35 мкл, 0,20 ммоль), 6-хлорпиколиновую кислоту (16 мг, 0,099 ммоль) и HATU (38 мг, 0,099 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и последовательно промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и водой. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (0-7% MeOH в ДХМ) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 66%). МС (apci) m/z = 645,2 (M+H).

[002727] Пример 564

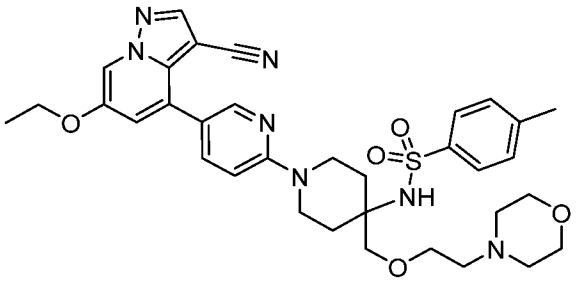


[002728] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-4-ил)пиколинамид

[002729] Указанное в заголовке соединение (12 мг, выход 52%) получали и обрабатывали с использованием процедуры, аналогичной описанной для 6-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло)[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-

морфолиноэтокси)метил)пиперидин-4-ил)пиколинамида (**Пример 563**), заменяя 6-хлорпиколиновую кислоту на 3-хлорпиколиновую кислоту. МС (apci) m/z = 645,2 (M+H).

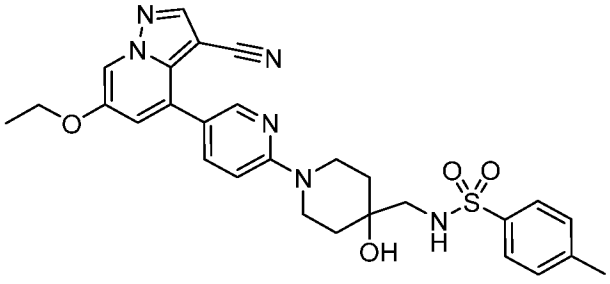
[002730] Пример 565



[002731] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид

[002732] В инертной атмосфере ($N_{2(г)}$) суспензию 6-этокси-4-(6-(1-тозил-1,6-диазаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат R51**; 40 мг, 0,076 ммоль), 2-морфолиноэтан-1-ола (30 мг, 0,23 ммоль) и 18-краун-6 (40 мг, 0, 15 ммоль) в DMA (1,5 мл) охлаждали до -10 °C, затем добавляли 1 М раствор KOтBu в ТГФ (150 мкл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -10 °C, затем оставляли перемешиваться в течение еще 1 ч при температуре от -10 °C до 0 °C. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NH_4Cl_{(водн.)}$ и разбавляли водой (2 мл). Полученную суспензию фильтровали. Твердые вещества промывали водой (20 мл), затем сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, выход 76%). МС (apci) m/z = 660,3 (M+H).

[002733] Пример 566

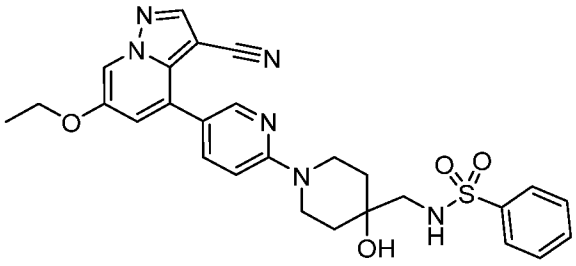


[002734] N -((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4- метилбензолсульфонамид

[002735] Раствор 6-этокси-4-(6-(1-тозил-1,6-диазаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат R51**; 26 мг, 0,049 ммоль) в диоксане (2 мл) и 2 М $H_2SO_{4\ (водн.)}$ (1 мл, 2,00 ммоль) перемешивали в течение 15 часов при

температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в 2 М $K_2CO_{3(водн.)}$ (5 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали, упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с MTBE и фильтровали. Собранные твердые вещества очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (17 мг, выход 63%). МС (apci) m/z = 547,2 (M+H).

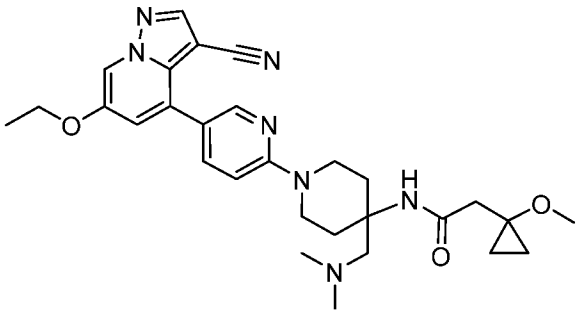
[002736] Пример 567



[002737] N-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)бензолсульфонамид

[002738] Раствор 6-этокси-4-(6-(1-(фенилсульфонил)-1,6-диазаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат R52**; 10,5 мг, 0,0204 ммоль) в диоксане (2 мл) и 2 М $H_2SO_{4\ (водн.)}$ (0,5 мл, 1,00 ммоль) перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (5 мл) и разбавляли водой. Полученную суспензию экстрагировали ДХМ. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,8 мг, 17% выход). МС (apci) m/z = 533,2 (M+H).

[002739] Пример 568



[002740] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-

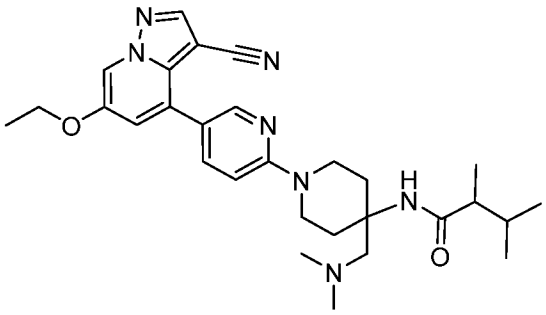
ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-2-(1-метоксициклопропил)ацетамид

[002741] Стадия 1: Получение этил 2-циклопропилиденацетата. В раствор ((1-этоксициклопропил)окси)триметилсилана (2,30 мл, 11,5 ммоль) в толуоле (29 мл) добавляли (карбоэтоксиметилен)трифенилфосфоран (4,20 г, 12,0 ммоль) и бензойную кислоту (1,54 г, 12,6 ммоль), затем перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 50% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке продукта (1,1 г, 75%).

[002742] Стадия 2: Получение 2-(1-метоксициклопропил)уксусной кислоты. К раствору этил 2-циклопропилиденацетата (0,50 г, 3,96 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли триметилфосфин (0,0205 мл, 0,198 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 45 °C в течение 3 дней. После удаления большей части растворителя при пониженном давлении остаток растворяли в MeOH и добавляли NaOH (2 н., водн.; 3,96 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь сначала упаривали, затем разбавляли водой (5 мл) и промывали EtOAc (2x). После разделения фаз водный слой подкисляли до pH ~ 2, а затем экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая указанный в заголовке продукт (0,2 г, 39%).

[002743] Стадия 3: Получение N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-2-(1-метоксициклопропил)ацетамида. В смесь 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P72**, 32,2 мг, 0,0768 ммоль), 2-(1-метоксициклопропил)уксусной кислоты (10 мг, 0,077 ммоль) и HATU (73,0 мг, 0,192 ммоль) в ДХМ (154 мкл) добавляли DIEA (134 мкл, 0,768 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли, разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, выход 64%). МС (apci) m/z = 532,3 (M+H).

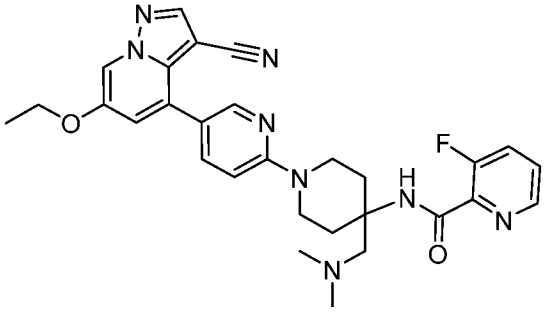
[002744] Пример 569



[002745] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-2,3-диметилбутанамид

[002746] Указанное в заголовке соединение (21 мг, выход 43%) получали и обрабатывали, используя методику, аналогичную описанной для N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4)ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-2-(1-метоксициклопропил)ацетамида (**Пример 568**), заменяя 2-(1-метоксициклопропил)уксусную кислоту на 2,3-диметилбутановую кислоту. МС (apci) m/z = 518,3 (M+H).

[002747] Пример 570

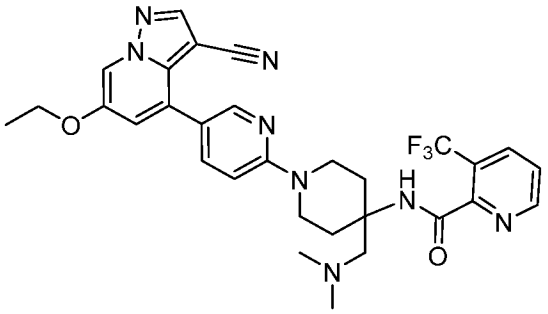


[002748] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-фторпиколинамид

[002749] В раствор 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P72,** 50 мг, 0,119 ммоль) в ДМСО (795 мкл) добавляли последовательно 3-фторпиколиновую кислоту (0,0252 г, 0,179 ммоль), DIEA (93,4 мкл, 0,536 ммоль) и HATU (90,6 мг, 0,238 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем распределяли между EtOAc и водой. Органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, ушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством

хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% воду: ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в ДХМ и последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40,1 мг, выход 62%). МС (apci) m/z = 543,3 (M+H).

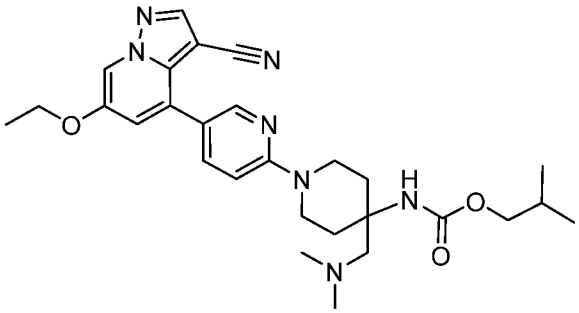
[002750] Пример 571



[002751] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиколинамид

[002752] Указанное в заголовке соединение (24 мг, выход 34%) получали, обрабатывали и очищали с использованием процедуры, аналогичной описанной для N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридина)-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-фторпиколинамид (**Пример 570**), заменяя 3-фторпиколиновую кислоту на 3-(трифторметил)пиколиновую кислоту. МС (apci) m/z = 593,3 (M+H).

[002753] Пример 572

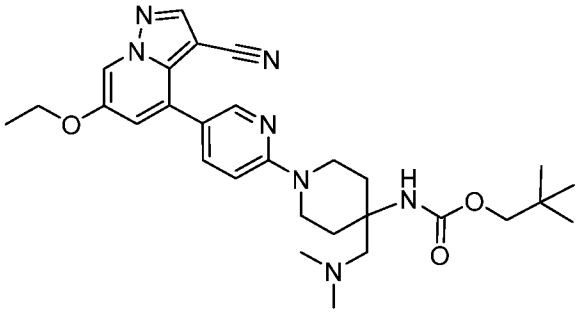


[002754] Изобутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002755] Раствор 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P72,** 30 мг,

0,072 ммоль) и ТЭА (20 мкл, 0,14 ммоль) в ДХМ (715 мкл) добавляли изобутилхлорформиат (9,4 мкл, 0,072 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 6 дней при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH, затем последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 81%). МС (apci) m/z = 520,3 (M+H).

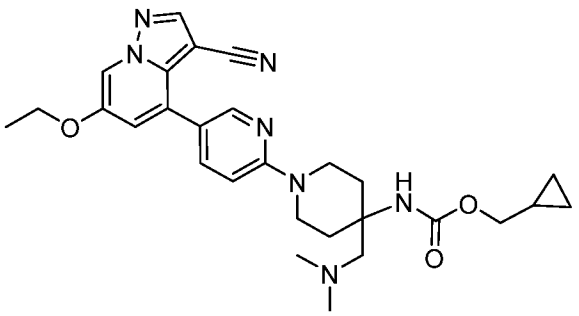
[002756] Пример 573



[002757] Неопентил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002758] Указанное в заголовке соединение (18 мг, выход 44%) было получено, обработано и очищено с использованием процедуры, аналогичной описанной для изобутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (**пример 572**), заменяя изобутилхлорформиат неопентилхлорформиатом. МС (apci) m/z = 534,4 (M+H).

[002759] Пример 574

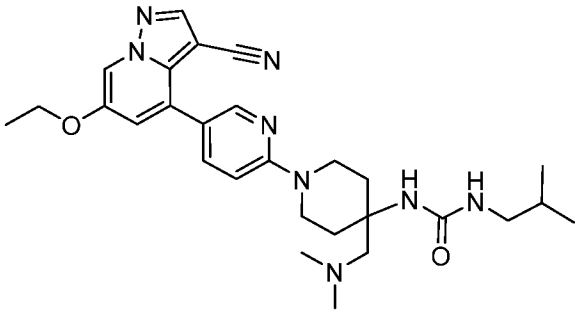


[002760] Циклопропилметил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-

4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002761] Указанное в заголовке соединение (21 мг, выход 57%) было полученополучено, обработано и очищено с использованием процедуры, аналогичной описанной для изобутил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-)4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (**пример 572**), заменяя изобутилхлорформиат (1 эквивалент) циклопропилметилхлорформиатом (1,2 эквивалента). МС (apci) m/z = 518,3 (M+H).

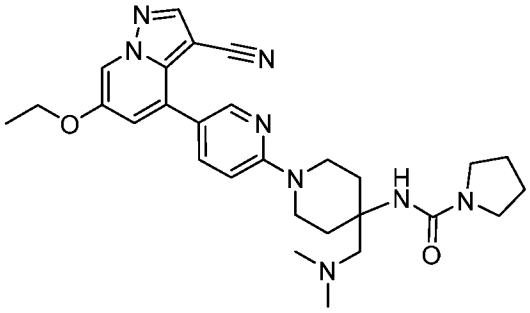
[002762] **Пример 575**



[002763] 1-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-изобутилмочевина

[002764] В раствор 4-(6-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P72,** 30 мг, 0,072 ммоль) и DIEA (125 мкл, 0,715 ммоль) в DMA (1,4 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (17,3 мг, 0,0858 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды перед добавлением изобутиламина (35,5 мкл, 0,358 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH, затем последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (1x) и насыщенным раствором хлорида натрия (2x). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, выход 94%). МС (apci) m/z = 519,3 (M+H).

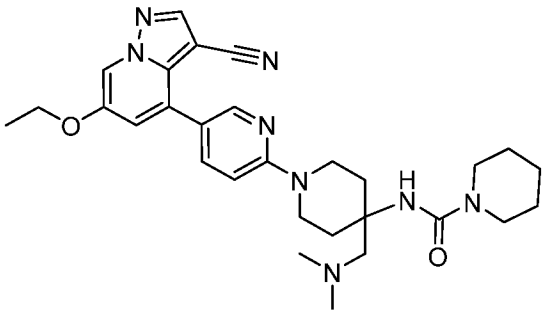
[002765] **Пример 576**



[002766] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)пирролидин-1-карбоксамид

[002767] Указанное в заголовке соединение (25 мг, выход 68%) получали по методике, аналогичной описанной для 1-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ила))пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-изобутилмочевина (**пример 575**), заменяя изобутиламин (5 эквивалентов) на пирролидин (1 эквивалент). Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc. EtOAc-экстракты промывали последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении перед использованием стадий очистки/освобождения от основания, аналогичных тем, которые используются в **примере 575**. МС (apci) m/z = 517,3 (M+H).

[002768] **Пример 577**

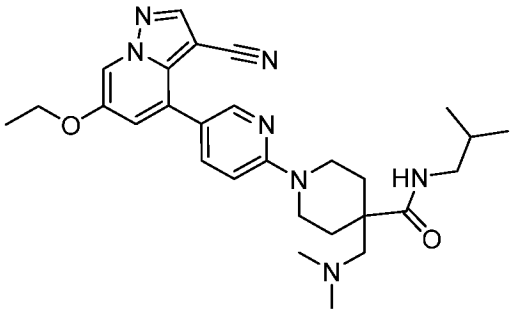


[002769] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид

[002770] Указанное в заголовке соединение (25 мг, выход 68%) получали по методике, аналогичной описанной для 1-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ила))пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-изобутилмочевины (**пример 575**), заменяя изобутиламин (5 эквивалентов) пиперидином (1 эквивалент). Для обработки охлажденную реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали EtOAc. EtOAc-экстракты промывали последовательно водой и насыщенным водным

раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении перед использованием стадий очистки/освобождения от основания, аналогичных тем, которые используются в **примере 575**. МС (apci) m/z = 531,3 (M+H).

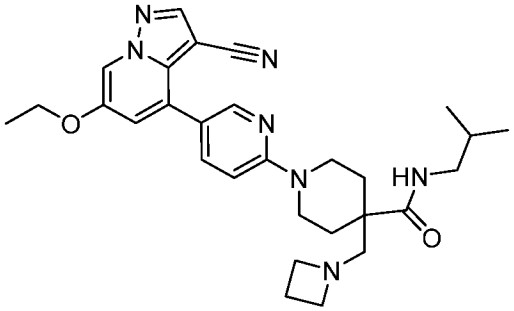
[002771] Пример 578



[002772] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[002773] В раствор гидрохлорид диметиламина (41,7 мг, 0,511 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли триэтиламин (69,3 мкл, 0,511 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут при температуре окружающей среды перед введением 1-(5-(3-циано-6)-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат P76,** 48,5 мг, 0,102 ммоль). Полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (108 мг, 0,511 ммоль), перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% воды-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесьюДХМ:изо-PrOH 4:1 и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (23,1 мг, 45% выход). МС (apci) m/z = 504,3 (M+H).

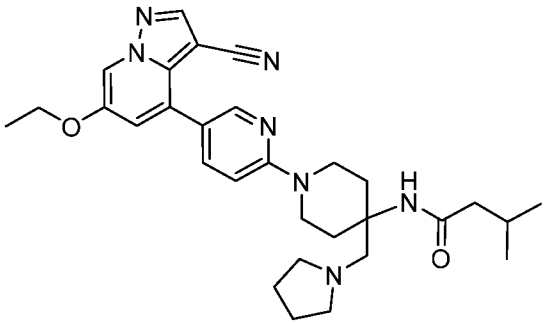
[002774] Пример 579



[002775] 4-(азетидин-1-илметил)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[002776] В раствор 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат Р76,** 58,6 мг, 0,123 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли последовательно азетидин (41,6 мкл, 0,617 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (131 мг, 0,617 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% воды: ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, распределяли между смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (42,8 мг, выход 57%). МС (apci) m/z = 516,4 (M+H).

[002777] **Пример 580**

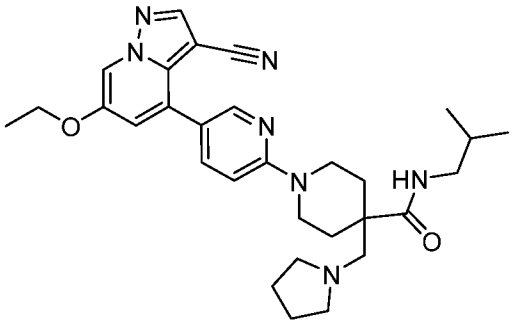


[002778] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002779] В раствор 4-(6-(4-амино-4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат Р97**; 30 мг, 0,065 ммоль) и ТЭА (19 мкл, 0, 13 ммоль) в ДХМ (673 мкл) добавляли изовалерилхлорид (8,2 мкл, 0,067 ммоль), а затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей

среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% воды:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH, затем последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (1x) и насыщенным раствором хлорида натрия (2x). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (23 мг, выход 64%). МС (apci) m/z = 530,4 (M+H).

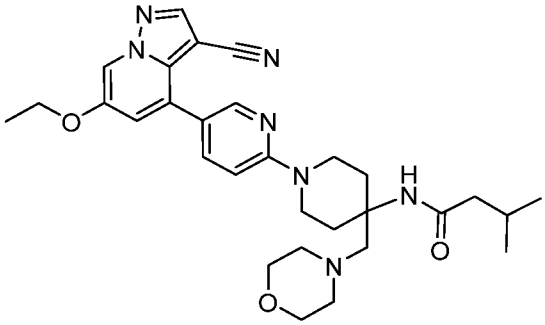
Пример 581



[002780] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-4-карбоксамид

[002781] В раствор 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат P76,** 54,6 мг, 0,115 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли последовательно пирролидин (48,0 мкл, 0,575 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (122 мг, 0,575 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% воды: ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, распределяли между смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (44,4 мг, выход 73%). МС (apci) m/z = 530,2 (M+H).

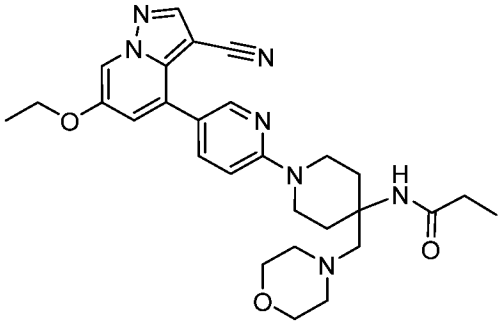
[002782] Пример 582



[002783] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002784] В раствор 4-(6-(4-амино-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P73,** 30 мг, 0,065 ммоль) и ТЭА (18 мкл, 0, 13 ммоль) в ДХМ (650 мкл) добавляли изовалерилхлорид (7,9 мкл, 0,065 ммоль), а затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь добавляли дополнительное количество изовалерилхлорида (7,9 мкл, 0,065 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Полученную смесь разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1, а затем экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой (1x) и насыщенным раствором хлорида натрия (2x). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (35 мг, 99% выход). МС (apci) m/z = 546,3 (M+H).

[002785] **Пример 583**

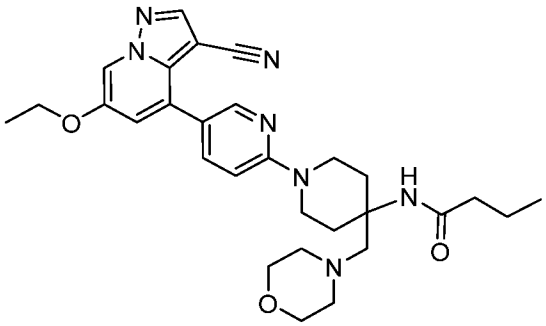


[002786] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)пропионамид

[002787] В раствор 4-(6-(4-амино-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P73,** 40 мг, 0,087 ммоль) и ТЭА (24 мкл, 0, 17 ммоль) в ДХМ (867 мкл) добавляли пропионилхлорид (8,0 мг, 0,087 ммоль), а затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь

упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1, а затем экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой (1x) и насыщенным раствором хлорида натрия (2x). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (31 мг, 69% выход). МС (apci) m/z = 518,3 (M+H).

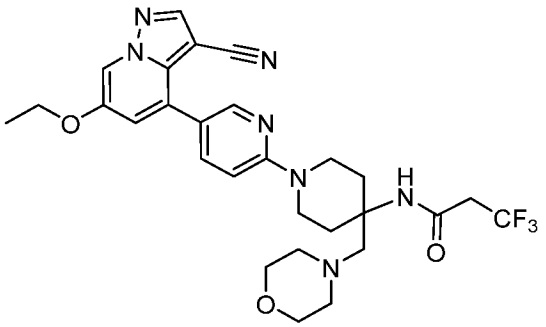
[002788] Пример 584



[002789] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)бутирамид

[002790] Указанное в заголовке соединение (29 мг, выход 63%) получали, добавляли и очищали, используя процедуру, аналогичную описанной для N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридина)-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)пропионамида (**пример 583**), заменяя пропионилхлорид бутирилхлоридом. МС (apci) m/z = 532,4 (M+H).

[002791] Пример 585

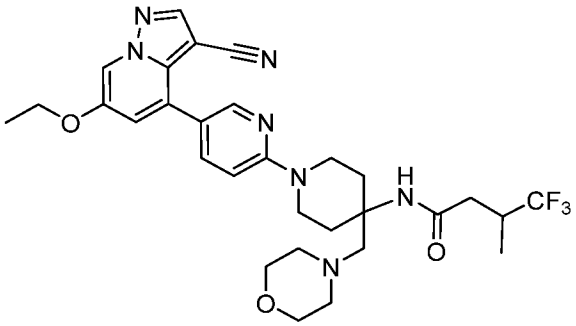


[002792] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-3, 3,3-трифторпропанамид

[002793] Указанное в заголовке соединение (29 мг, выход 47%) было получено, обработано и очищено с использованием процедуры, аналогичной описанной для N-(1-(5-

(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридина)-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)пропионамида (**пример 583**), заменяя пропионилхлорид 3,3,3-трифторпропионилхлоридом.МС (apci) m/z = 572,3 (M+H).

[002794] Пример 586



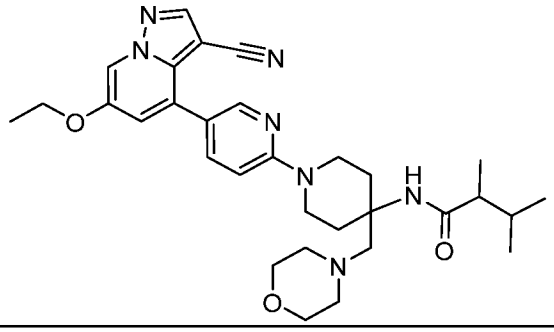
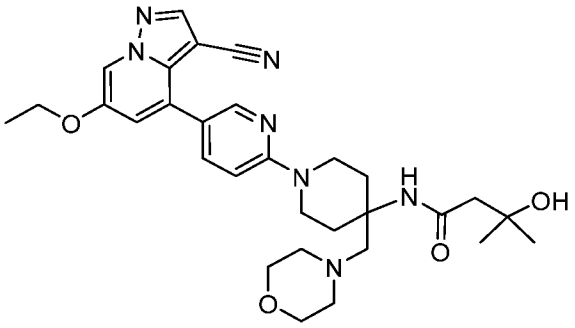
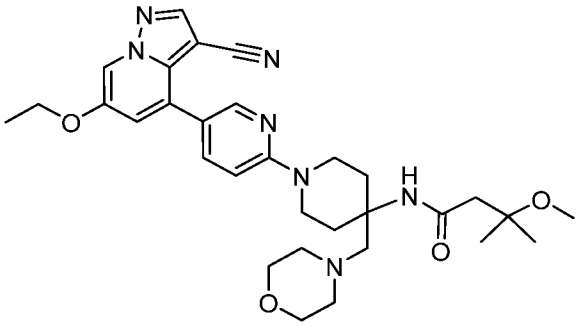
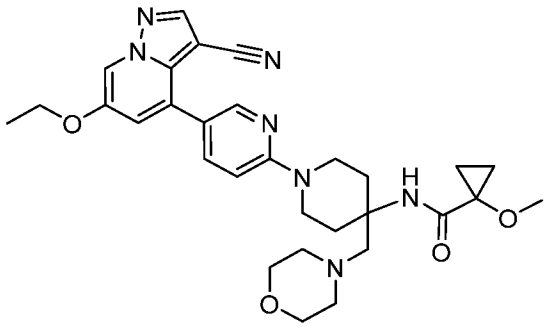
[002795] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамид

[002796] В смесь 4-(6-(4-амино-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P73**, 30 мг, 0,065 ммоль), 3-трифторметил-масляной кислоты (10 мг, 0,065 ммоль) и HATU (62 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (130 мкл) добавляли DIEA (114 мкл, 0,65 ммоль), затем перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли, разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (31 мг, выход 80%). МС (apci) m/z = 600,3 (M+H).

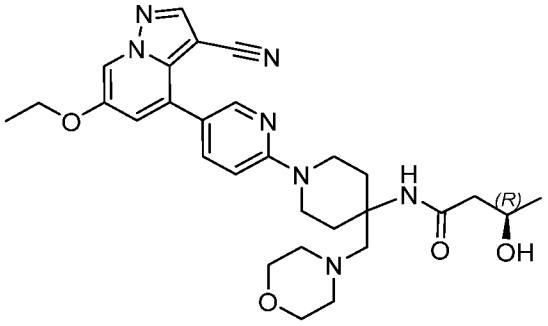
[002797] Соединения из таблицы **OOO** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в синтезе N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанамида (**пример 586**), заменяя 3-трифторметилбутириновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой.Где отмечено (*), карбоновую кислоту получали в ходе синтеза, в противном случае использовались коммерческие реагенты. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием подходящего

градиента элюента выделяли указанные в заголовке соединения. В случае, если при хроматографии выделили соль ТФК указанного в заголовке соединения, хроматография сопровождалась основной обработкой, как в **Примере 586.**

Таблица ООО

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
587		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-2,3-диметилбутанамид	560,3 (M+H)
588		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид	562,3 (M+H)
589		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-3-метокси-3-метилбутанамид	576,4 (M+H)
590		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-1-метоксициклопропан-1-карбоксамид	560,3 (M+H)

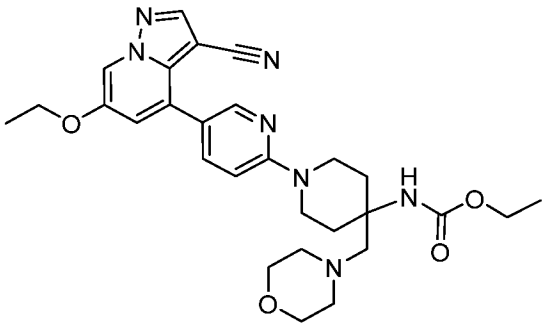
[002798] Пример 591



[002799] (R)-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксибутанамид

[002800] В смесь 4-(6-(4-амино-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P73,** 30 мг, 0,065 ммоль), (R)-3-гидроксимасляной кислоты (6,8 мг, 0,065 ммоль) и HATU (25 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (650 мкл) добавляли DIEA (11 мкл, 0,065 ммоль), затем перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли, разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (17 мг, выход 48%). МС (apci) m/z = 548,3 (M+H).

[002801] Пример 592

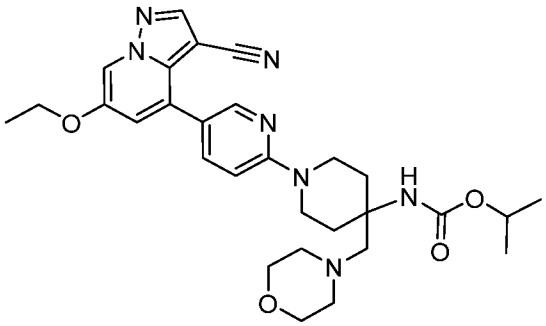


[002802] Этил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002803] В раствор 4-(6-(4-амино-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-

этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P73,** 25 мг, 0,054 ммоль) и DIEA (18,9 мкл, 0,108 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли этилкарбонохлоридат (7,05 мг, 0,0650 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 40-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (20,5 мг, выход 70%). МС (apci) m/z = 534,2 (M+H).

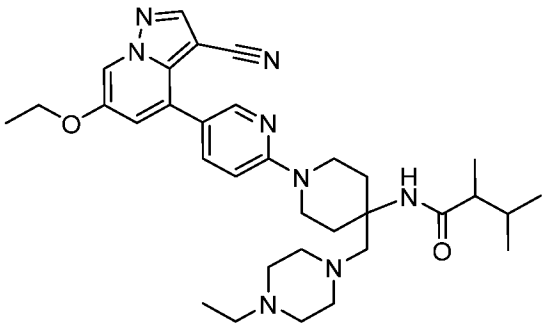
[002804] Пример 593



[002805] Изопропил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002806] Указанное в заголовке соединение (22 мг, выход 64%) было получено, обработано и очищено с использованием процедуры, аналогичной описанной для этил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ил)карбамата (**пример 592**), заменяя этилкарбонохлоридат на изопропилкарбонохлоридат. МС (apci) m/z = 548,2 (M+H).

[002807] Пример 594

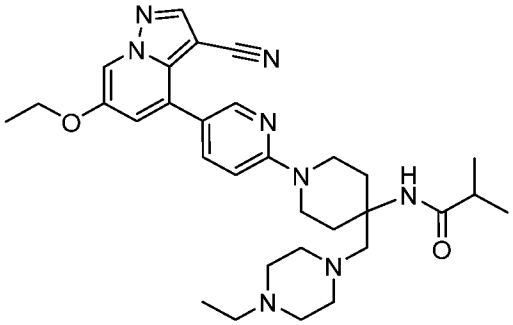


[002808] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2,3-диметилбутанамид

[002809] В смесь 4-(6-(4-амино-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила

(**интермедиат P74,** 40 мг, 0,082 ммоль), 2,3-диметилбутановой кислоты (9,5 мг, 0,082 ммоль) и HATU (78 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (164 мкл) добавляли DIEA (143 мкл, 0,820 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN:вода с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изоPrOH, затем последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (18 мг, 37% выход). МС (apci) m/z = 587,4 (M+H).

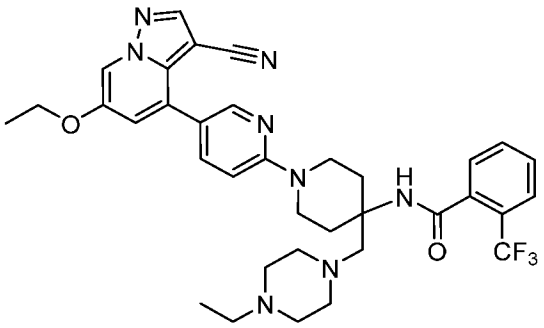
[002810] Пример 595



[002811] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)изобутирамид

[002812] В раствор дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P98**; 9,5 мг, 0,0169 ммоль), изомасляной кислоты (1,86 мг, 0,0211 ммоль) и DIEA (14,8 мкл, 0,0846 ммоль) в ДМФА (169 мкл) добавляли HATU (8,04 мг, 0,0211) ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут при температуре окружающей среды, а затем очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% [MeOH с 1% NH_4OH] в EtOAc в качестве градиента элюента). Очищенный остаток растирали с MTBE, затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 95%). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

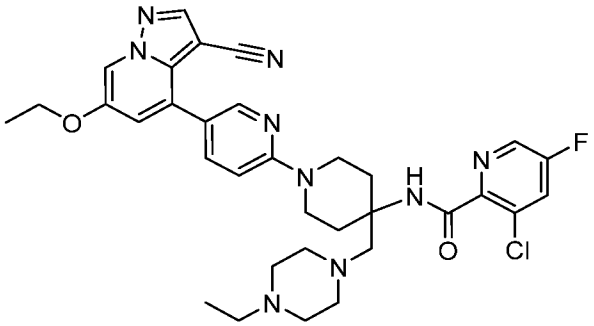
[002813] Пример 596



[002814] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензамид

[002815] Указанное в заголовке соединение может быть получено способом, подобным описанному для N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)изобутирамида (**Пример 595**), заменяя изомасляную кислоту 2-(трифторметил)бензойной кислотой.

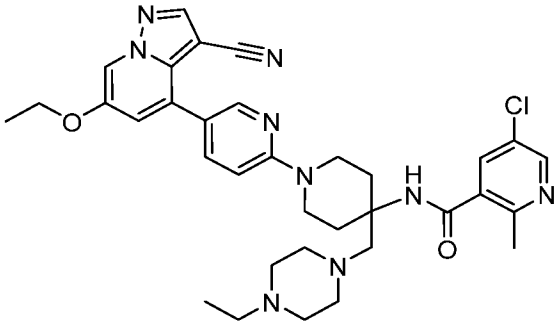
[002816] **Пример 597**



[002817] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид

[002818] В раствор 4-(6-(4-амино-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P74,** 23,5 мг, 0,0481 ммоль) в ДМСО (481 мкл) добавляли DIEA (42,0 мкл, 0,240 ммоль), 3-хлор-5-фторпиколиновую кислоту (16,9 мг, 0,0962 ммоль) и HATU (36,6 мг, 0,0962 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-10% [MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (20,6 мг, выход 66%). МС (apci) m/z = 646,3 (M+H).

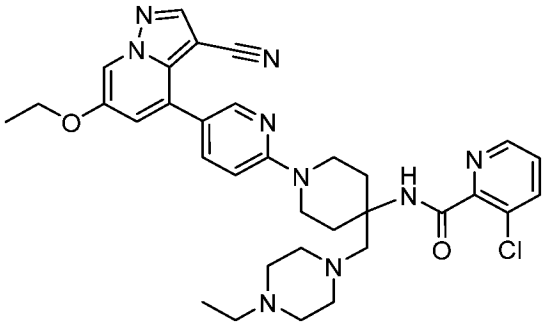
[002819] **Пример 598**



[002820] 5-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-метилникотинамид

[002821] Указанное в заголовке соединение (17,2 мг, выход 56%)было получено, обработано и очищено с использованием процедуры, аналогичной описанной для 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамида (**пример 597**), заменяя 3-хлор-5-фторпиколиновую кислоту (2 эквивалента) на 5-хлор-2-метил-3-пиридинкарбоновую кислоту (1 эквивалент). МС (apci) m/z = 642,4 (M+H).

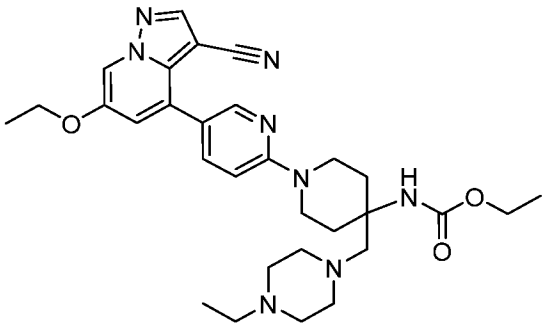
[002822] **Пример 599**



[002823] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиколинамид

[002824] В раствор дигидрохлорид 4-(6-(4-амино-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P98**; 31,9 мг, 0,0568 ммоль) в ДМФА (169 мкл) добавляли DIEA (9,2 мкл, 0,0568 ммоль), 3-хлорпиколиновую кислоту (26,9 мг, 0,170 ммоль) и HATU (43,2 мг, 0,114 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, а затем очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 10-25% [MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (23,4 мг, выход 66%). МС (apci) m/z = 628,3 (M+H).

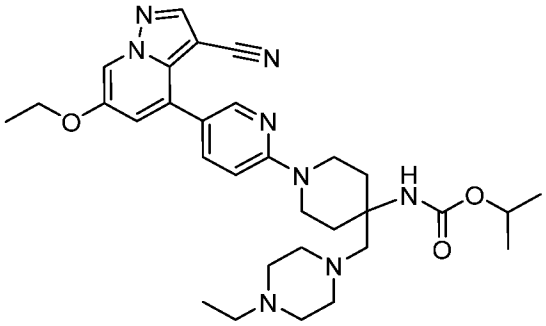
[002825] Пример 600



[002826] Этил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002827] Указанное в заголовке соединение (13,7 мг, выход 51%)было получено, обработано и очищено с использованием процедуры, аналогичной описанной для метил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (**пример 392**), заменяя метилхлорформиатэтилхлорформиатом, и реакционной смеси перемешивали только 1 ч перед фильтрованием. МС (apci) m/z = 561,3 (M+H).

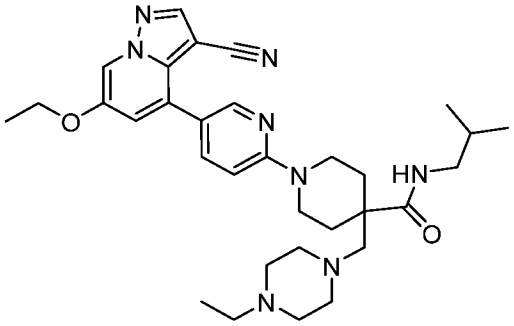
[002828] Пример 601



[002829] Изопропил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002830] Указанное в заголовке соединение (8,5 мг, 30% выход) получали, обрабатывали и очищали, используя процедуру, аналогичную описанной для метил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (**пример 392**), заменяя метилхлорформиат на изопропилхлорформиат, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи перед фильтрованием. МС (apci) m/z = 574,4 (M+H).

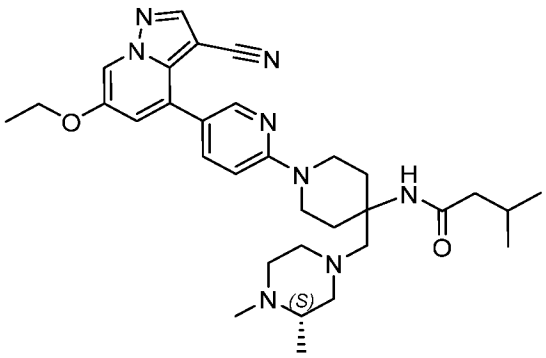
[002831] Пример 602



[002832] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-N- изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[002833] В раствор 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат P76,** 51,8 мг, 0,109 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли последовательно 1-этилпиперазин (69,3 мкл, 0,546 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (116 мг, 0,546 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% воды: ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, распределяли между смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (32,3 мг, выход 52%). МС (apci) m/z = 573,4 (M+H).

[002834] Пример 603

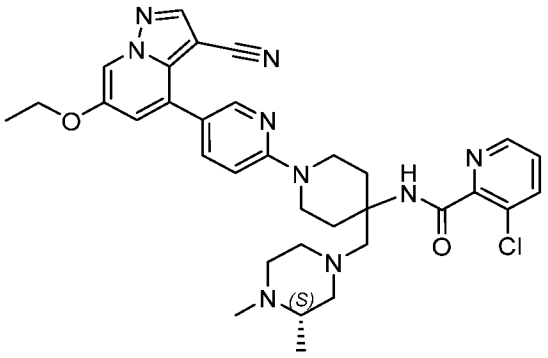


[002835] (S)-N(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002836] В раствор N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида (**интермедиат P102**; 500 мг, 1,189 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли (S)-1,2-диметилпиперазин (**интермедиат R28**;

42,6 мг, 0,373 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (63,2 мг, 0,298 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-20% [MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,4 мг, 12% выход).МС (apci) m/z = 573,3 (M+H).

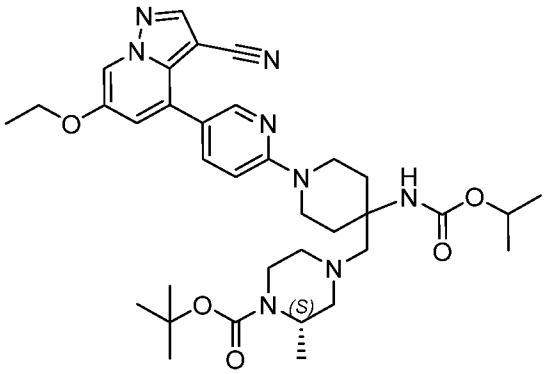
[002837] Пример 604



[002838] (S)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиколинамид

[002839] В раствор (S)-4-(6-(4-амино-4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P155**; 37,0 мг, 0,0757 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (132 мкл, 0,757 ммоль), 3-хлорпиколиновую кислоту (35,8 мг, 0,227 ммоль) и HATU (57,6 мг, 0,151 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-20% [MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, упаривали и полученный остаток добавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали в EtOAc. Органические экстракты сушили над $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (14,6 мг, выход 29%). МС (apci) m/z = 628,2 (M+H).

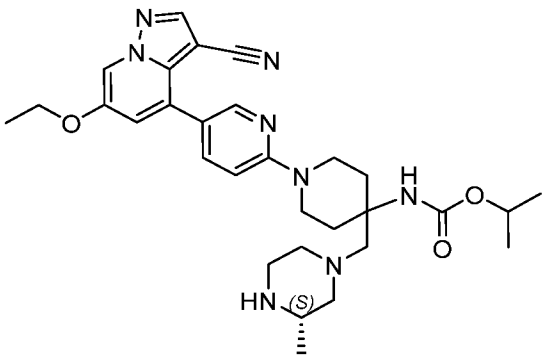
[002840] Пример 605



[002841] трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((изопропоксикарбонил)амино)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

[002842] В раствор изопропил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P105;** 47,8 мг, 0,100 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли трет-бутил(S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,502 ммоль) и перемешивали в течение 45 минут при температуре окружающей среды. В полученную смесь добавляли NaBH (AcO)3(128 мг, 0,602 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и экстрагировали водой. Органические экстракты очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (сначала используя 0-25% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента, затем используя 0-40% [MeOH с 1% NH_4OH] в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (44,5 мг, 63% выход). МС (apci) m/z = 661,3 (M+H).

[002843] Пример 606

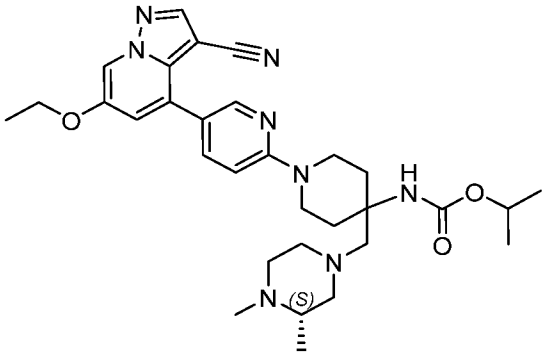


[002844] Изопропил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002845] В раствор трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-

а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((изопропоксикарбонил) амино)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (**пример 605**; 23,1 мг, 0,0350 ммоль) в диоксане (500 мкл) добавляли 12 М $HCl_{(водн.)}$ (5,74 мкл, 0,0699 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в смеси ДХМ:изо-PrOH 4:1, затем экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (21,5 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 561,3 (M+H).

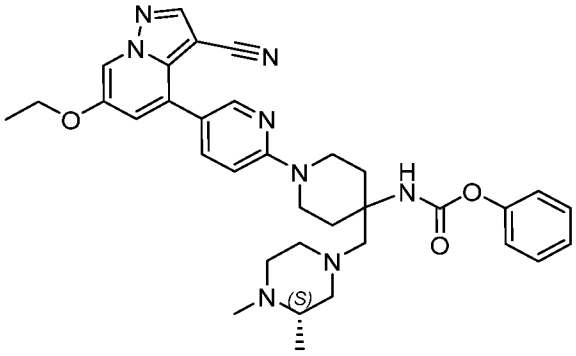
[002846] Пример 607



[002847] Изопропил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,4-диметилпиперазин-1 ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002848] В раствор изопропил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (**пример 606**; 12,5 мг, 0,02229 ммоль) в DCE (1,0 мл) добавляли формальдегид (37% масс. в воде с 5-15% стабилизатора MeOH; 9,046 мг, 0,1115 ммоль) и перемешивали в течение 45 мин при температуре окружающей среды.В полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (28,35 мг, 0,1338 ммоль), перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток суспендировали в смеси ДХМ:изо-PrOH 4:1, а затем фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (8,7 мг, выход 64%). МС (apci) m/z = 575,3 (M+H).

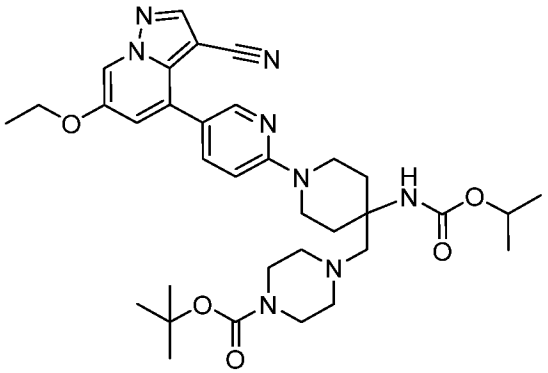
[002849] Пример 608



[002850] Фенил(S)-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,4-диметилпиперазин-1 ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002851] В раствор (S)-4-(6-(4-амино-4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P155**; 33,1 мг, 0,0677 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (47,3 мкл, 0,271 ммоль) и фенилкарбонохлоридат (12,8 мкл, 0,102 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем разбавляли ДХМ. Раствор ДХМ экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-20% [MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,4 мг, 3% выход). МС (apci) m/z = 609,3 (M+H).

[002852] **Пример 609**

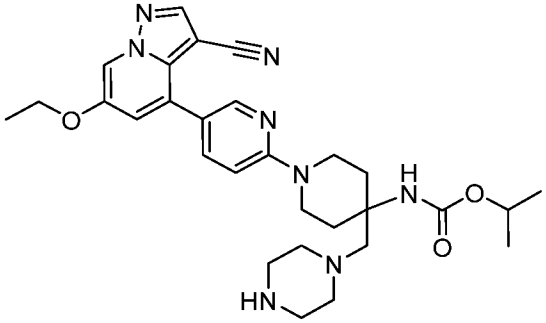


[002853] Трет-бутил-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((изопропоксикарбонил)амино)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

[002854] В раствор изопропил-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P105**; 38,9 мг, 0,0816 ммоль) в DCE (1,5 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (76,0

мг, 0,408 ммоль) и перемешивали в течение 45 минут при температуре окружающей среды. В полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (104 мг, 0,490 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и экстрагировали водой. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19,7 мг, 37% выход). МС (apci) m/z = 647,3 (M+H).

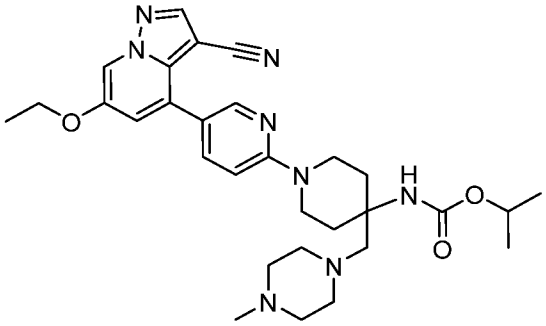
[002855] Пример 610



[002856] Изопропил (1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002857] В раствор трет-бутил 4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((изопропоксикарбонил)амино)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**пример 609**; 14,5 мг, 0,0224 ммоль) в диоксане (500 мкл) добавляли 12 М $HCl_{(водн.)}$ (3,68 мкл, 0,0448 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в смеси ДХМ:изо-PrOH 4:1, затем экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (8,5 мг, 69% выход). МС (apci) m/z = 547,25 (M+H).

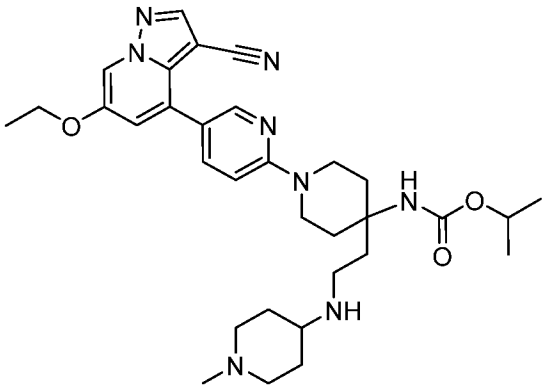
[002858] Пример 611



[002859] Изопропил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002860] В раствор изопропил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-4-ил)карбамата (**пример 610**; 5,7 мг, 0,010 ммоль) в DCE (1,0 мл) добавляли формальдегид (37% масс. в воде с 5-15% стабилизатора MeOH; 4,231 мг, 0,05213 ммоль) и перемешивали в течение 45 минут при температуре окружающей среды. В полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (13,26 мг, 0,06256 ммоль), перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ, затем последовательно экстрагировали водой и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. После обратной экстракции водных экстрактов с помощью ДХМ, органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-30% [MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 36% выход). МС (apci) m/z = 561,3 (M+H).

[002861] **Пример 612**

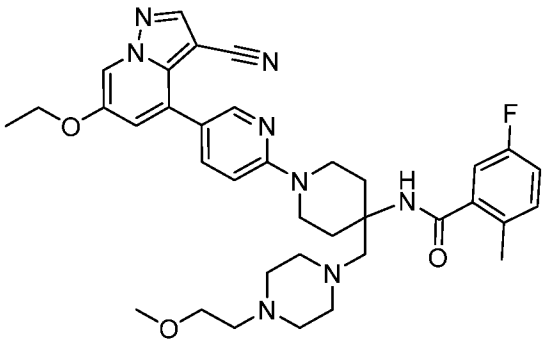


[002862] Изопропил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)этил)пиперидин-4-ил)карбамат

[002863] В раствор изопропил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-

4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат P105**; 35,5 мг, 0,0745 ммоль) в DCE (1,0 мл) добавляли 1-метилпиперидин-4-амин (42,5 мг, 0,372 ммоль) и перемешивали в течение 45 минут при температуре окружающей среды. Полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (94,7 мг, 0,447 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и экстрагировали последовательно водой и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. После обратной экстракции водных экстрактов с помощью ДХМ, органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-50% [MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,3 мг, 5% выход). МС (apci) m/z = 575,3 (M+H).

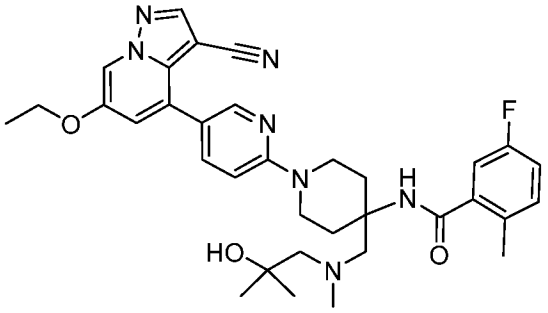
[002864] Пример 613



[002865] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1 ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002866] В раствор N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**интермедиат P70,** 33,6 мг, 0,0638 ммоль) и 1-(2-метоксиэтил)пиперазина (28,5 мкл, 0,191 ммоль) в ДХМ (319 мкл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды.В полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (20,3 мг, 0,0957 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% [9:1 ДХМ: MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (30,3 мг, выход 73%). МС (apci) m/z = 655,4 (M+H).

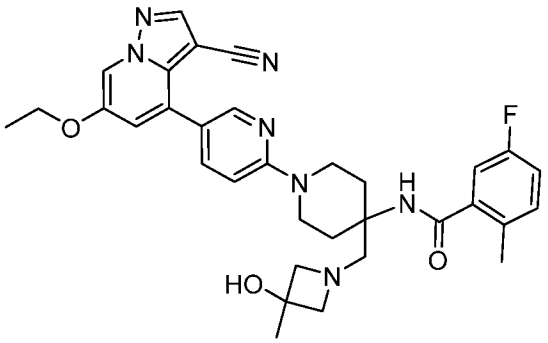
[002867] Пример 614



[002868] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002869] Раствор N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**пример 381**; 30,6 мг, 0,0510 ммоль) и формальдегида (37% масс. в воде с 5-15% стабилизатора MeOH; 19,2 мкл 0,255 ммоль) в DCE (255 мкл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. В полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (108 мг, 0,510 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% [9:1 ДХМ: MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (26,5 мг, выход 85%) .МС (apci) m/z = 614,4 (M+H).

[002870] Пример 615

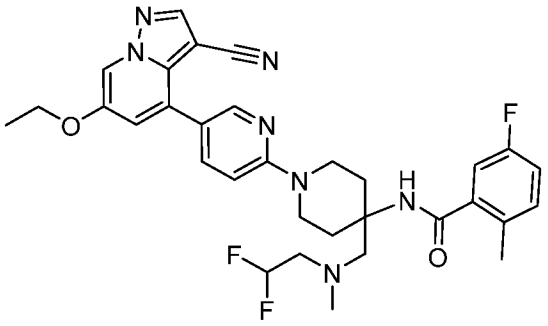


[002871] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002872] Раствор N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**интермедиат P70,** 44,3 мг, 0,0841 ммоль), гидрохлорид 3-гидрокси-3-метилазетидина (31,2 мг, 0,252 ммоль) и DIEA (44,1 мкл, 0,252 ммоль) в ДХМ (421 мкл) перемешивали в течение 30 минут мин при температуре окружающей среды. В полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (26,7 мг, 0,126 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную

смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% [9:1 ДХМ:MeOH с 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (42,2 мг, выход 84%). МС (apci) m/z = 598,3 (M+H).

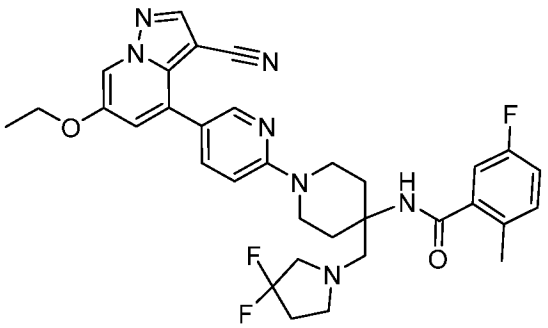
[002873] Пример 616



[002874] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002875] Указанное в заголовке соединение (17,5 мг, 35% выход) получали, обрабатывали и очищали с использованием процедуры, аналогичной описанной для N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридина)-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**пример 615**), заменяя гидрохлорид 3-гидрокси-3-метилазетидин гидрохлорид 2,2-дифтор-N-метилэтанаминов. МС (apci) m/z = 606,3 (M+H).

[002876] Пример 617

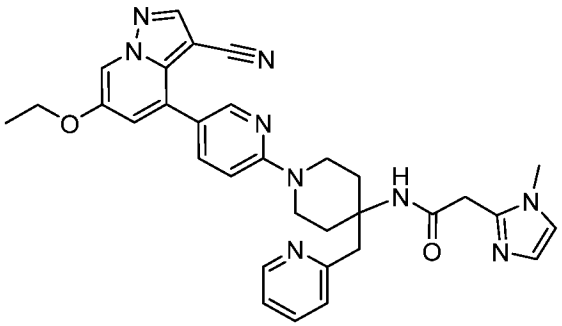


[002877] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[002878] Указанное в заголовке соединение (45,4 мг, выход 84%) получали, обрабатывали и очищали, используя процедуру, аналогичную описанной для N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридина)-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**пример 615**), заменяя гидрохлорид 3-гидрокси-3-метилазетидин на гидрохлорид 3,3-

дифторпирролидина. МС (apci) m/z = 618,3 (M+H).

[002879] Пример 618

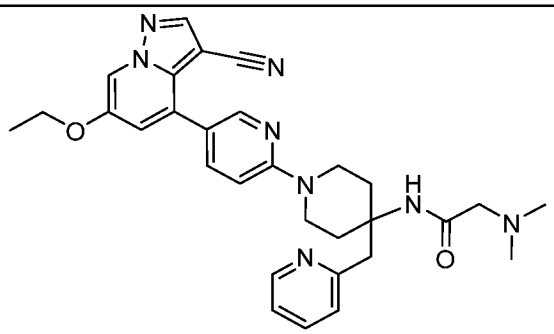
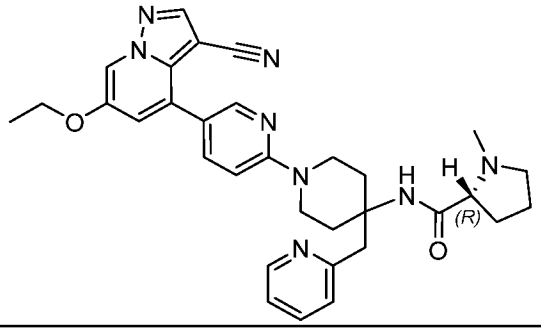
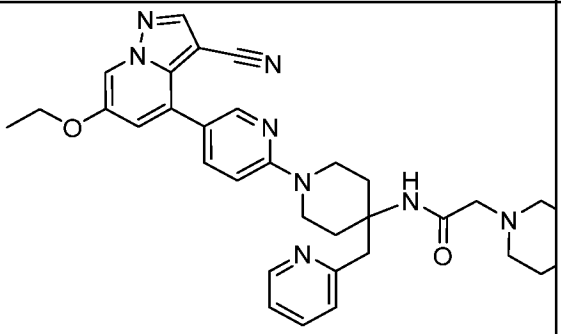
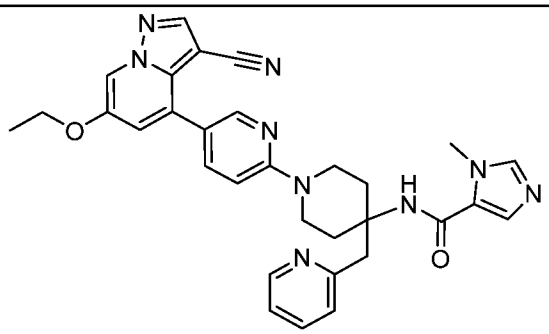


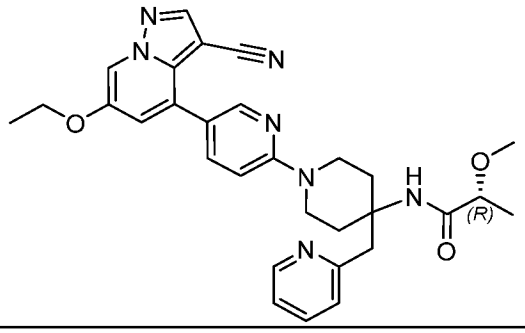
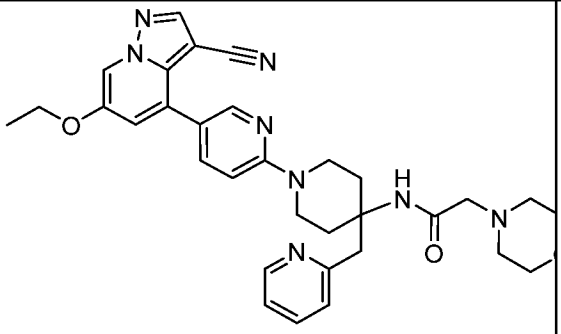
[002880] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)ацетамид

[002881] Раствор бис(2,2,2-трифторацетат) 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамида (**интермедиат R33**; 92,9 мг, 0,172 ммоль), 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6,** 44 мг, 0,156 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (108 мг, 0,779 ммоль) в ДМСО (1039 мкл) перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали и фильтрат очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN/воду с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК суспендировали в MeOH (5 мл), элюируя через основную смолу (Stratospheres Pl-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (34,9 мг, выход 39%). МС (apci) m/z = 576,3 (M+H).

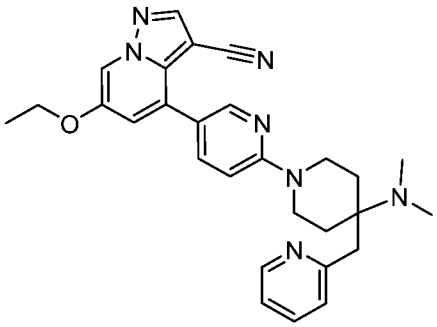
[002882] Соединения из таблицы **PPP** были получены, обработаны, очищены и очищены от основания используя способ, который описан в синтезе N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридина)-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)ацетамида (**пример 618**), заменяя бис(2,2,2-трифторацетат)-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-(4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид(**интермедиат R33**) на соответствующий амин (1,0-1,5 эквивалента). Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно.

Таблица PPP

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
619		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-(диметиламино)ацетамид	539,3 (M+H)
620		(R)-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин -4-ил)-1-метилпирролидин-2-карбоксамид	565,3 (M+H)
621		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамид	579,4 (M+H)
622		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид	562,3 (M+H)

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
623		(R)-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-метоксипропанамид	540,2 (M+H)
624		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-морфолиноацетамид	581,3 (M+H)

[002883] Пример 625



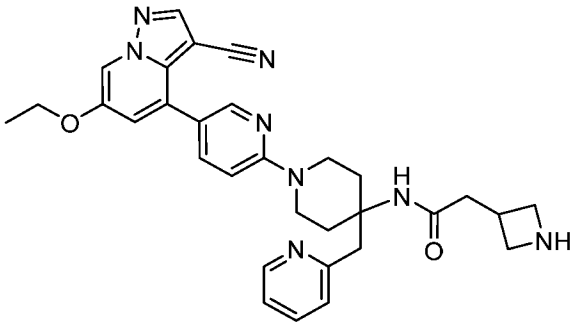
[002884]

[002885] 4-(6-(4-(диметиламино)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002886] Раствор бис(2,2,2-трифторацетат) N,N-диметил-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-амина(**интермедиат R29**; 71 мг, 0,16 ммоль), 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6,** 30 мг, 0,11 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (73 мг, 0,53 ммоль) в ДМСО (1063 мкл) перемешивали в течение 1 часа при 100 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали и фильтрат очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN/воду с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением

указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК суспендировали в MeOH (5 мл), элюируя через основную смолу (Stratospheres Pl-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 29%) .МС (apci) m/z = 482,3 (M+H).

[002887] Пример 626



[002888]

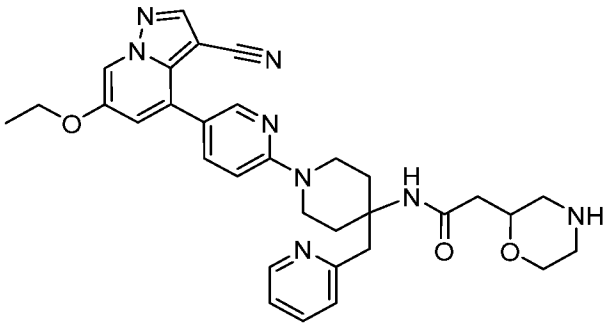
[002889] 2-(азетидин-3-ил)-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин -2-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамид

[002890] Стадия 1: Полученитрет-бутил 3-(2-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил) амино)-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилата.В раствор 4-(6-(4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P106**; 41 мг, 0,09 ммоль) и 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)уксусной кислоты (21 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) последовательно добавляли DIEA (32 мкл, 0,18 ммоль) и HATU (41 мг, 0,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-50% [20% MeOH в ДХМ] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (59 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 651 (M+H).

[002891] Стадия 2: Получение2-(азетидин-3-ил)-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин -2-илметил)пиперидин-4-ил)ацетамида.В раствор трет-бутил 3-(2-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин)-2-илметил)пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилата (59 мг, 0,091 ммоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли ТФК (3,00 мл, 39,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали

в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (3 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-50% [20% MeOH/ДХМ] в ДХМ с последующим добавлением 0-50% MeOH в (20% MeOH/ДХМ) в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 20%). МС (apci) m/z = 551,2 (M+H).

[002892] Пример 627



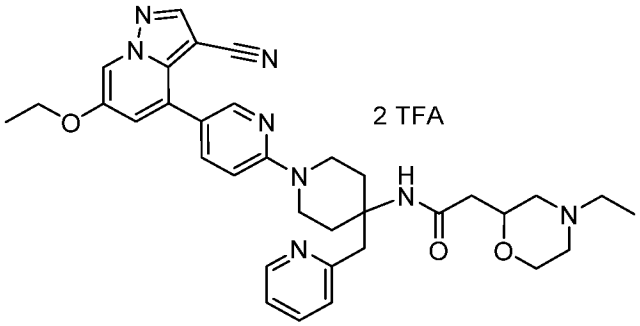
[002893] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-(морфолин-2-ил)ацетамид

[002894] Стадия 1: Полученитрет-бутил 2-(2-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил) амино)-2-оксоэтил)морфолин-4-карбоксамида.В раствор 4-(6-(4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P106**; 32 мг, 0,07 ммоль) и 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил)уксусной кислоты (19 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (0,35 мл) последовательно добавляли DIEA (25 мкл, 0,14 ммоль) и HATU (32 мг, 0,085 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-50% [20% MeOH в ДХМ] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (48 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 681 (M+H).

[002895] Стадия 2: ПолучениеN-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-(морфолин-2-ил)ацетамида. В раствор трет-бутил-2-(2-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-

ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин)-2-илметил)пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)морфолин-4-карбоксилата (стадия 1; 48 мг, 0,071 ммоль) в ДХМ (300 мкл) добавляли ТФК (300 мкл, 3,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 80 мин при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-50% MeOH в [20% MeOH/ДХМ] в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (8 мг, 20% выход). МС (apci) m/z = 581,25 (M+H).

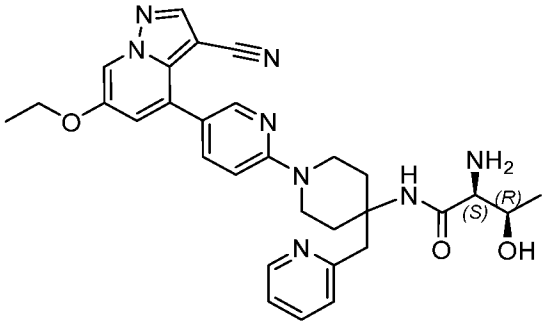
[002896] Пример 628



[002897] Бис(2,2,2-трифторацетат) N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-(4-этилморфолин-2-ил)ацетамид

[002898] В раствор N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-2-(морфолин-2-ил)ацетамида (**пример 627**; 6 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (100 мкл) добавляли последовательно ацетальдегид (2 мкл, 0,03 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (11 мг, 0,052 ммоль) и перемешивали в течение 2 дней и 19 часов при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN:вода с 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (0,831 мг, 13% выход). МС (apci) m/z = 609,3 (M+H).

[002899] Пример 629

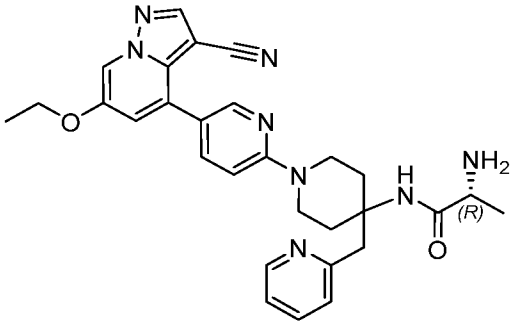


[002900] (2S,3R)-2-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин -2-илметил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксибутанамид

[002901] Стадия 1: Получение(9H-флуорен-9-ил)метил((2S,3R)-1-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил) амино)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)карбамата.В раствор 4-(6-(4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P106**; 7,8 мг, 0,0172 ммоль) в ДХМ (0,35 мл) последовательно добавляли HATU (7,85 мг, 0,0206 ммоль), DIEA (3,00 мкл, 0,0172 ммоль) и (((9H-флуорен-9-ил)метокси) карбонил)-L-треонин (5,87 мг, 0,0172 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,0172 ммоль; предполагаемый количественный выход), которое использовали непосредственно на стадии 2. МС (apci) m/z = 777,3 (M+H).

[002902] Стадия 2: Получение (2S,3R)-2-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксибутанамида. Раствор (9H-флуорен-9-ил)метила((2S, 3R)-1 -((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил))пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)карбамата (0,0172 ммоль) в смеси морфолин/ДХМ 1:1 об./об. (1 мл) перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды, затем упаривали и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе (от 5 до 95% ацетонитрил/вода с 0,2% ТФК) с получением указанного в заголовке продукта после нейтрализации с помощью смолы HCO_3 Stratosphere (5 мг, выход 52%). МС (apci) m/z = 555,7 (M+H).

[002903] Пример 630

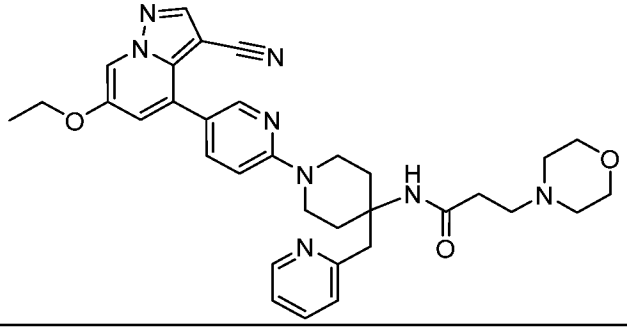
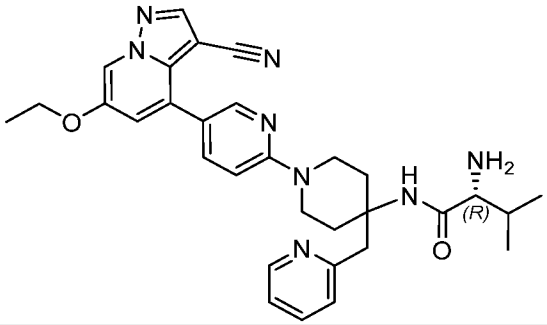
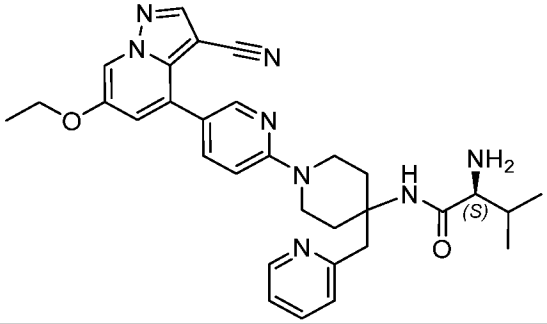


[002904] (R)-2-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2 илметил)пиперидин-4-ил)пропанамид

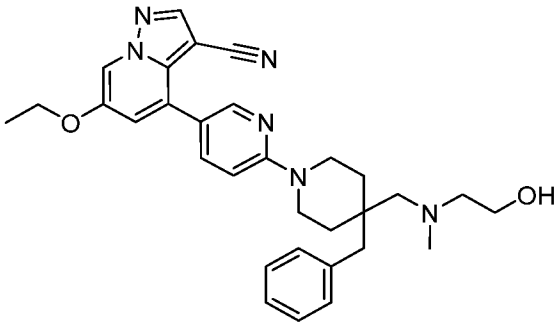
[002905] В раствор бис(2,2,2-трифторацетат) (9H-флуорен-9-ил)метил(R)-(1-оксо-1-((4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата(**интермедиат R39**; 130 мг, 0,182 ммоль) в ДМФА (0,3 мл)добавляли $Cs_2CO_{3(тв)}$ (270 мг, 0,829 ммоль) и 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P6,** 46,8 мг, 0,166 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN/воду с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК суспендировали в MeOH (5 мл), элюируя через основную смолу (Stratospheres Pl-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (30,2 мг, выход 35%). МС (apci) m/z = 525,2 (M+H).

[002906] Соединения из таблицы **QQQ** были получены, обработаны, очищены и очищены от основания используя способ, который описан в синтезе (R)-2-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло)[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)пропанамида (**пример 630**), заменяя бис(2,2,2-трифторацетат) (9H-флуорен-9-ил)метил(R)-(1-оксо-1-((4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (**интермедиат R39**) на соответствующий амин (1,0-1,5 эквивалента). Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно.

Таблица QQQ

№ Пример а	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
631		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-3-морфолинопропанамид	595,3 (M+H)
632		(R)-2-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2 илметил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид	553,3 (M+H)
633		(S)-2-амино-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2 илметил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид	553,3 (M+H)

[002907] **Пример 634**

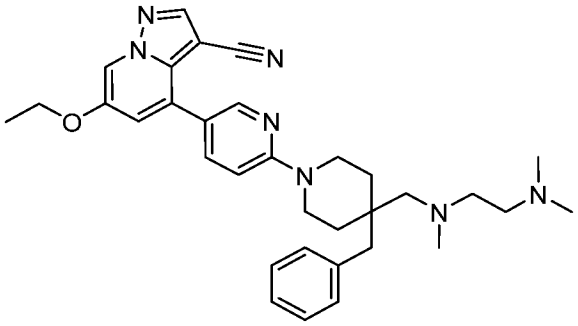


[002908] 4-(6-(4-бензил-4-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин -3-карбонитрил

[002909] Раствор 4-(6-(4-бензил-4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-

этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P77**, 10 мг, 0,0215 ммоль) и 2-(метиламино)этан-1-ола (13,0 мг, 0,173 ммоль) в DCE (750 мкл) перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем добавляли $NaBH(AcO)_3$ (105,9 мг, 0,4997 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 дней при температуре окружающей среды, после чего дополнительно вводили 2-(метиламино)этан-1-ол (13,0 мг, 0,173 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (105,9 мг, 0,4997 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем разбавляли ДХМ и экстрагировали водой (3x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 мг, 16% выход). МС (apci) m/z = 525,25 (M+H).

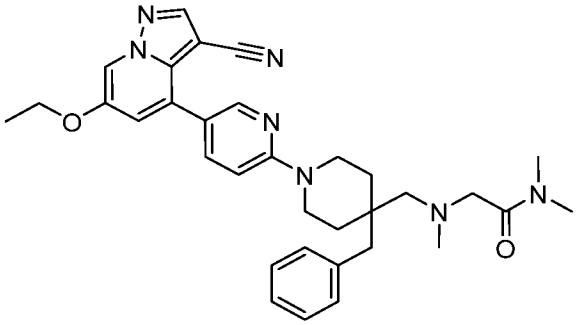
[002910] Пример 635



[002911] 4-(6-(4-бензил-4-(((2-(диметиламино) этил) (метил) амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[002912] Раствор 4-(6-(4-бензил-4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P77,** 10,5 мг, 0,0226 ммоль) и N^1,N^1,N^2-триметилэтан-1,2-диамина (24,1 мг, 0,236 ммоль) в DCE (750 мкл) перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем добавляли $NaBH(AcO)_3$ (75 мг, 0,354 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-50% ДХМ/MeOH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 мг, выход 48%). МС (apci) m/z = 552,3 (M+H).

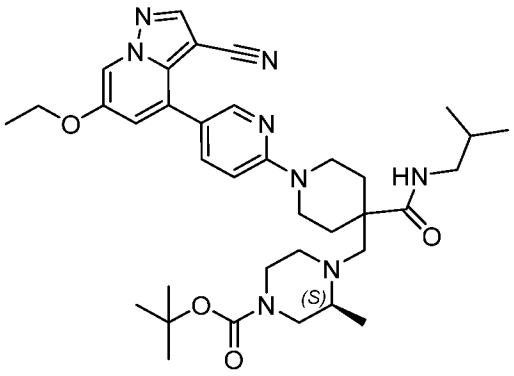
[002913] Пример 636



[002914] 2-(((4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил) амино)-N,N-диметилацетамид

[002915] Раствор 4-(6-(4-бензил-4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P77**, 11,4 мг, 0,0245 ммоль) и N,N-диметил-2-(метиламино)ацетамид (28,4 мг, 0,245 ммоль) в DCE (750 мкл) перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем добавляли $NaBH(AcO)_3$ (104 мг, 0,490 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 мг, 17% выход). МС (apci) m/z = 566,25 (M+H).

[002916] **Пример 637**



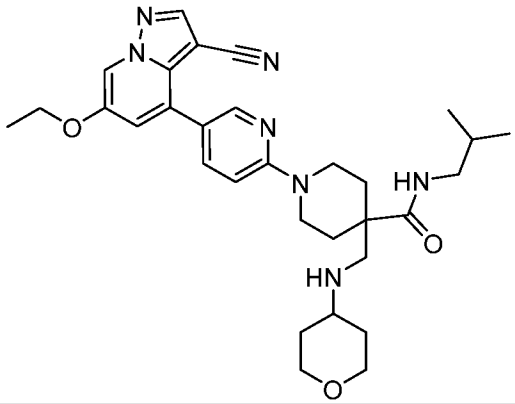
[002917] трет-Бутил(S)-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин -4-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат

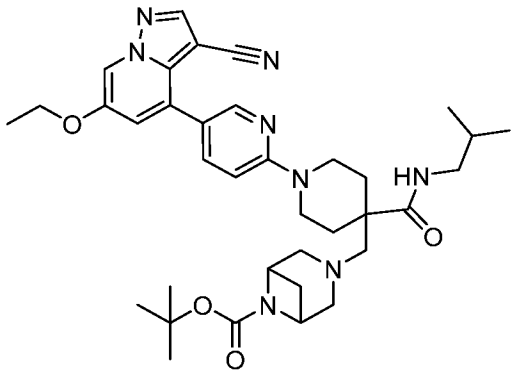
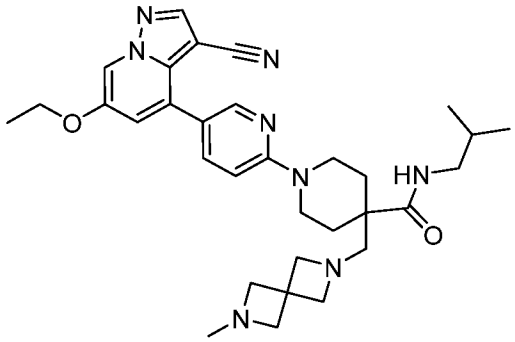
[002918] Раствор 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат P76),** 45,6 мг, 0,0961 ммоль) и трет-бутил(S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (96,22 мг, 0,4804

ммоль) в DCE (1 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением $NaBH(ACO)_3$ (122,2 мг, 0,5765 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 дней при температуре окружающей среды, затем разбавляли ДХМ и промывали водой. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 20-80% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (37,9 мг, выход 57%). МС (apci) m/z = 659,3 (M+H).

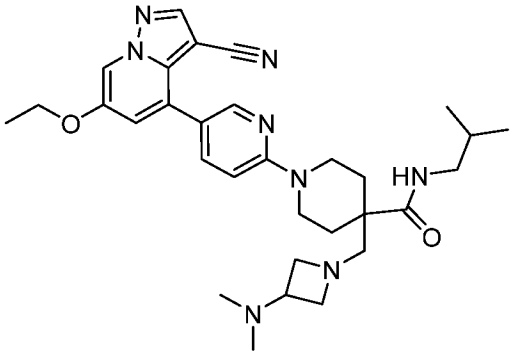
[002919] Соединения из таблицы **RRR** были получены с использованием способа, аналогичного описанному при синтезе трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридина)-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (**пример 637**), заменяя 1-трет-бутил(S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на соответствующий амин и с использованием 4-6 эквивалентов $NaBH(AcO)_3$. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС и, как таковые, длительности реакции были соответственно скорректированы как до, так и после добавления $NaBH(AcO)_3$. Указанные в заголовке соединения выделяли после аналогичной водной обработки водой или насыщенным раствором хлорида натрия с последующей хроматографической очисткой с использованием подходящего градиента элюента.

Таблица RRR

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
638		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амины)метил)пиперидин-4-карбоксамид	560,3 (M+H)

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
639		трет-бутил-3-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат	657,3 (M+H)
640		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид	571,3 (M+H)

[002920] **Пример 641**



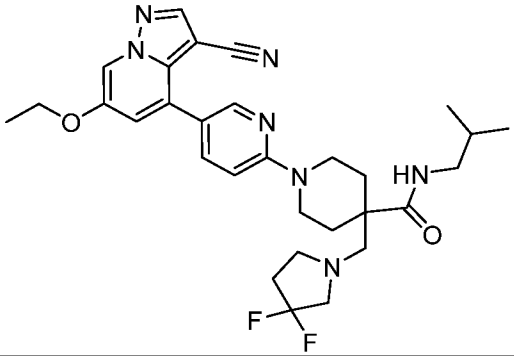
[002921] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3-(диметиламино)азетидин-1-ил)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

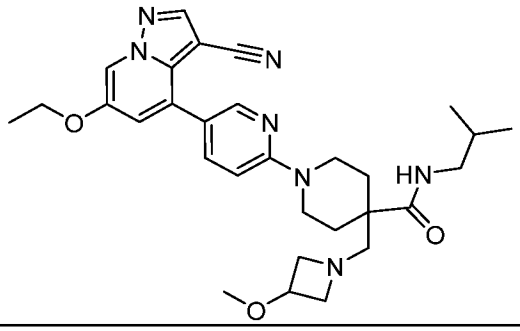
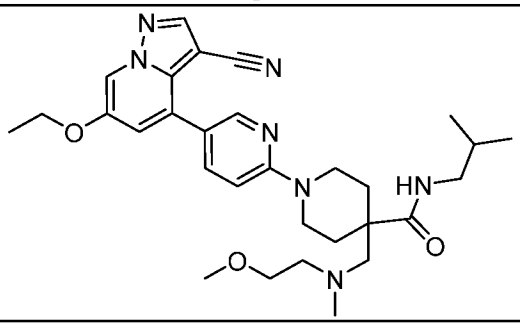
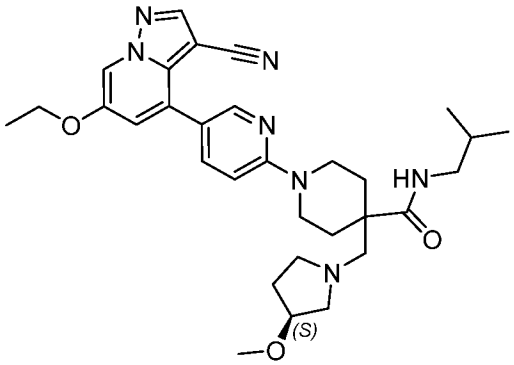
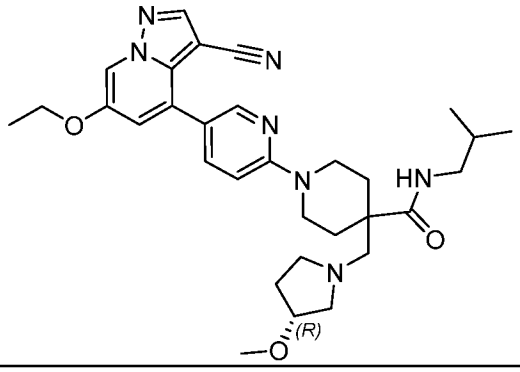
[002922] Раствор 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат P76,** 40 мг, 0,084 ммоль) и гидрохлорид N,N-диметилазетидин-3-амина (42 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (169 мкл) перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды.В

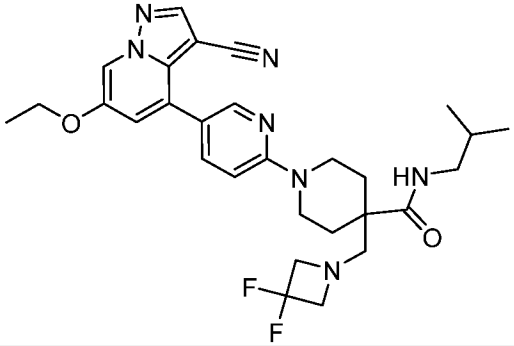
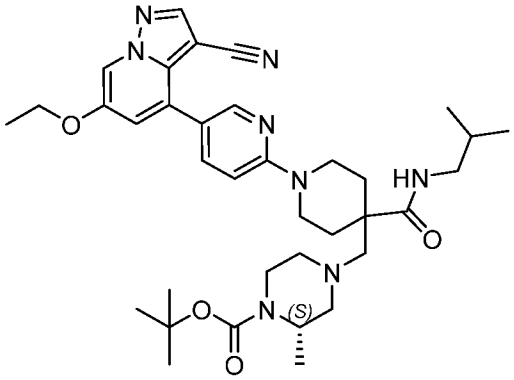
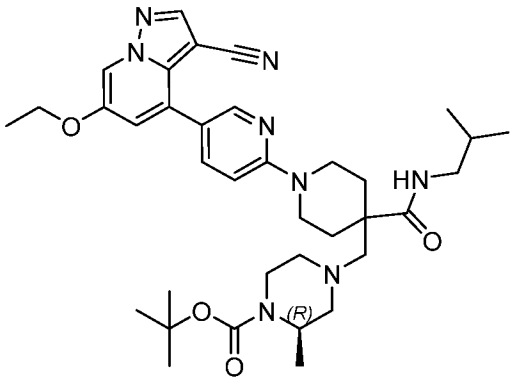
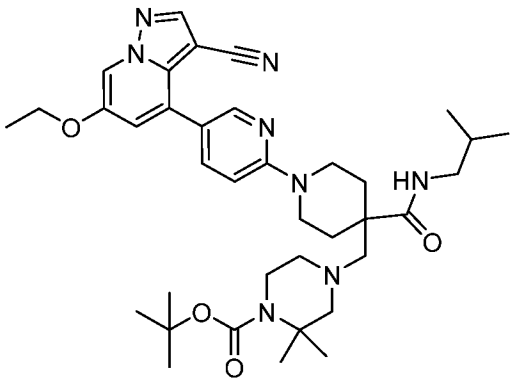
полученную смесь добавляли $NaBH(AcO)_3$ (89 мг, 0,42 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% воды: ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и последовательно экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (1x) и насыщенным раствором хлорида натрия (2x). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (23 мг, выход 49%). МС (apci) m/z = 559,4 (M+H).

[002923] Соединения из таблицы **SSS** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в синтезе 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3-(диметиламино)азетидин-1-ил)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (**пример 641**), заменяя гидрохлорид N,N-диметилазетидин-3-амин на 2-5 эквивалентов соответствующего амина и 5-6 эквивалентов $NaBH(AcO)_3$. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС и, как таковые, длительности реакции были соответственно скорректированы как до, так и после добавления $NaBH(AcO)_3$. После хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента выделяли указанные в заголовке соединения. Для примеров, в которых кислотный модификатор (например, 0,1% ТФК) использовали в хроматографических условиях очистки, основную обработку (например, водную обработку, как описано в **примере 641,** или использование основной смолы) использовали для выделения указанного в заголовке соединения.

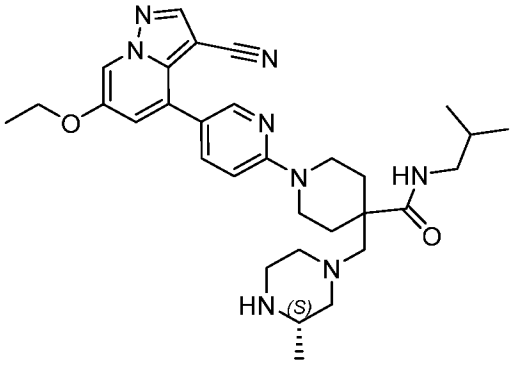
Таблица SSS

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
642		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)- N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид	566,3 (M+H)

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
643		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид	546,3 (M+H)
644		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)пиперидин-4-карбоксамид	548,4 (M+H)
645		(S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((3-метоксипирролидин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид	560,4 (M+H)
646		(R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((3-метоксипирролидин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид	560,4 (M+H)

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
647		1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид	552,25 (M+H)
648		трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	659,35 (M+H)
649		трет-бутил(R)-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	659,3 (M+H)
650		трет-бутил-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат	673,3 (M+H)

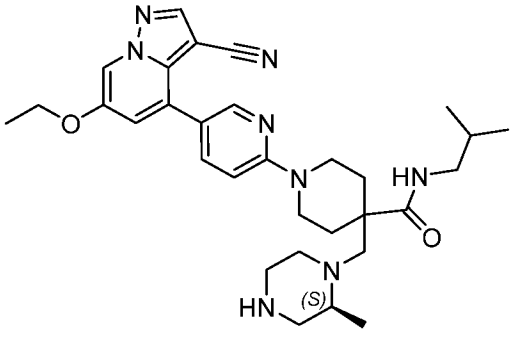
[002924] Пример 651



[002925] (S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид

[002926] В раствор трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (**пример 648**; 27 мг, 0,0410 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФК (1,5 мл, 19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока ЖХМС не покажет полное израсходование исходного Boc-защищенного соединения, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x). После обратной экстракции водных экстрактов с помощью EtOAc все органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (21,5 мг, выход 94%). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

[002927] **Пример 652**

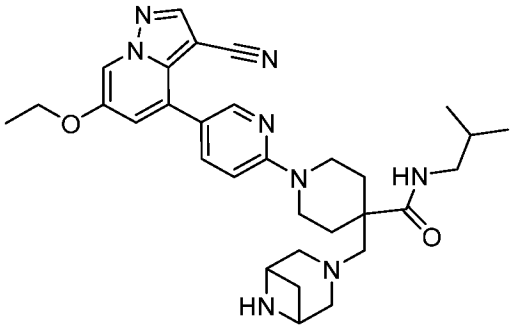


[002928] (S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((2-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид

[002929] В раствор трет-бутил(S)-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (**пример 637**; 35 мг, 0,053 ммоль) в ДХМ (3,0 мл)

добавляли ТФК (1,5 мл, 19 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 дней при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли смесью 4:1 ДХМ/изо-PrOH и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 0-70% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. После обратной экстракции водных экстрактов с помощью смеси 4:1 ДХМ:изо-PrOH все органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3,3 мг, выход 9%). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

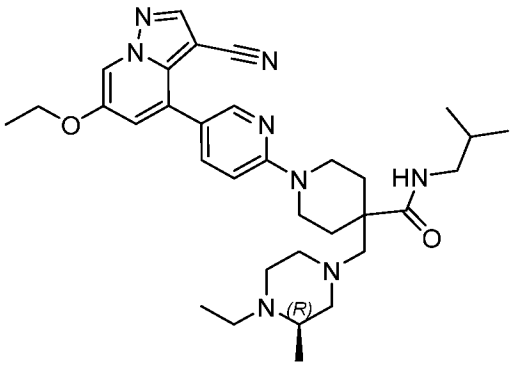
[002930] Пример 653



[002931] 4-((3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[002932] В раствор трет-бутил-3-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (**пример 639**; 15,7 мг, 0,0239 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1,0 мл, 13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (2x). После обратной экстракции водных экстрактов с помощью смеси 4:1 ДХМ:изо-PrOH все органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13,9 мг, выход 100%). МС (apci) m/z = 557,3 (M+H).

[002933] Пример 654

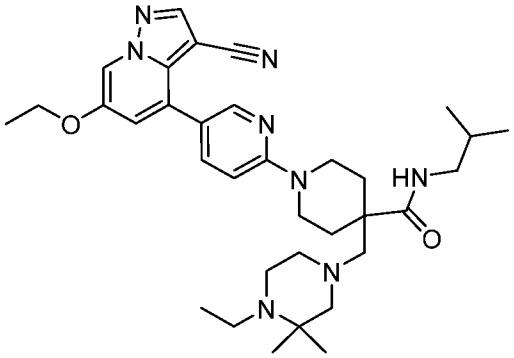


[002934] (R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этил-3-метилпиперазин-1ил)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[002935] Стадия 1: Получение бис(2,2,2-трифторацетат) (R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамида. В смесь трет-бутил (R)-4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (**пример 649**; 6,3 мг, 0,0096 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (0,1 мл, 1,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, после чего упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (5,3 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 559,3 (M+H).

[002936] Стадия 2: Получение (R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамида. В раствор (R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамида (5,3 мг, 0,00949 ммоль) в ДХМ (0,61 мкл) добавляли ацетальдегид (0,550 мкл, 0,0190 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (4,02 мг, 0,0190 ммоль), и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и фильтровали через фильтр PS. Органический фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (4,4 мг, выход 79%). МС (apci) m/z = 587,3 (M+H).

[002937] Пример 655

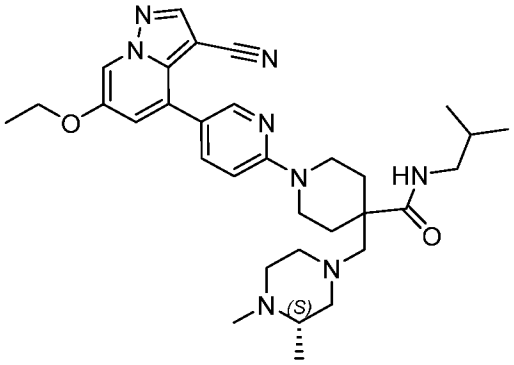


[002938] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этил-3,3-диметилпиперазин-1-ил)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[002939] Стадия 1: Получение бис(2,2,2-трифторацетат)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,3-диметилпиперазин-1-ил)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида.В смесь трет-бутил трет-бутил4-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(изобутилкарбамоил))пиперидин-4-ил)метил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (**пример 650**; 7,7 мг, 0,011 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (0,1 мл, 1,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (6,6 мг, количественный выход). МС (apci) m/z = 573,4 (M+H).

[002940] Стадия 2: Получение 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((4-этил-3,3)диметилпиперазин-1-ил)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида. В раствор 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,3-диметилпиперазин-1-ил)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (6,6 мг, 0,0115 ммоль) в ДХМ (0,73 мкл) добавляли ацетальдегид (0,668 мкл, 0,0230 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (4,88 мг, 0,0230 ммоль), и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ДХМ/[10% MeOH/1% NH_4OH в ДХМ] в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3,8 мг, выход 55%). МС (apci) m/z = 601,3 (M+H).

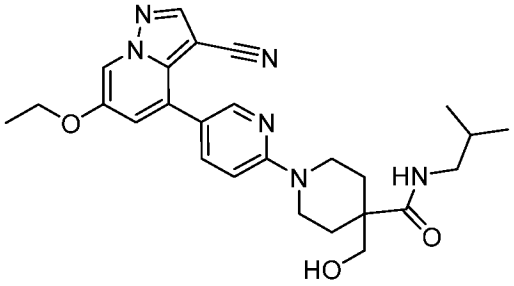
[002941] Пример 656



[002942] (S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[002943] В раствор (S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамида (**пример 651**; 23,6 мг, 0,04224 ммоль) в DCE (1000 мкл) добавляли формальдегид (37% масс. в воде с 5-15% стабилизатора MeOH; 17,14 мг (0,2112 ммоль), затем перемешивали в течение 45 минут при температуре окружающей среды перед добавлением $NaBH(AcO)_3$ (53,71 мг, 0,2534 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли ацетоном и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ и промывали водой. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-100% [10% MeOH + 1% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (16,2 мг, выход 67%). МС (apci) m/z = 575,3 (M+H).

[002944] **Пример 657**

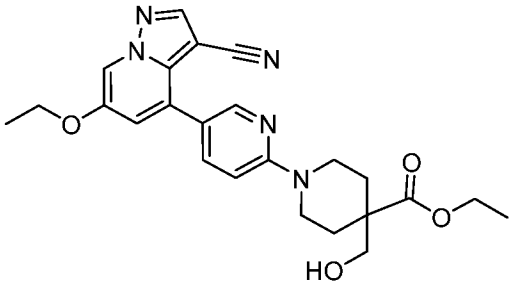


[002945] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамид

[002946] В раствор 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-формил-N-изобутилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат P76**, 62,8 мг, 0,132 ммоль) в 1:1 ДХМ:MeOH (1,3 мл) добавляли $NaBH_4$ (98%; 50,1 мг, 1,32 ммоль), перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем упаривали при

пониженном давлении. Остаток разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и экстрагировали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением очищенного указанного в заголовке соединения (44,4 мг, 70% выход). МС (apci) m/z = 477,3 (M+H).

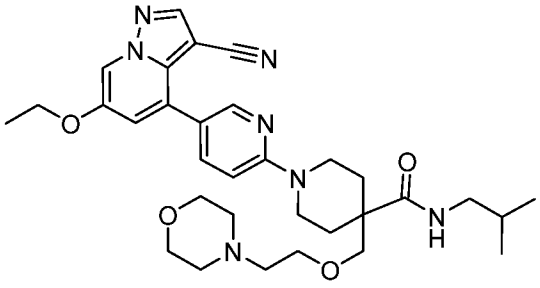
[002947] Пример 658



[002948] Этил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоксилат

[002949] Суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6,** 76 мг, 0,269 ммоль), гидрохлорид этил4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоксилата (**интермедиат R42**; 84,1 мг, 0,323 ммоль) и DIEA (141 мкл, 0,808 ммоль) в ДМСО (538 мкл) перемешивали в течение 2 дней при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-50% ACN/воду в качестве градиента элюента). Это позволило провести очистку и выделение указанного в заголовке соединения (35,2 мг, выход 29%; МС (apci) m/z = 450,2 (M+H)) и другого продукта 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат P156**; 7,4 мг, выход 7%):

[002950] Пример 659

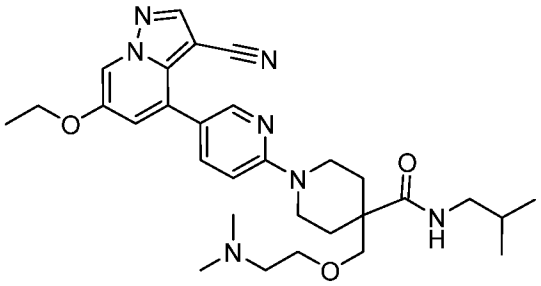


[002951] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-4 карбоксамид

[002952] Раствор дигидрохлорид 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-

а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-морфолиноэтокси)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (**интермедиат P107**; 25 мг, 0,044 ммоль), DIEA (32,6 мкл, 0,187 ммоль), HATU (35,6 мг, 0,0935 ммоль) и изобутиламина (13,9 мкл, 0,140 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) перемешивали в течение 5 часов при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (от 5 до 95% ацетонитрила в воде) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6 мг, выход 22%). МС (apci) m/z = 590,3 (M+H).

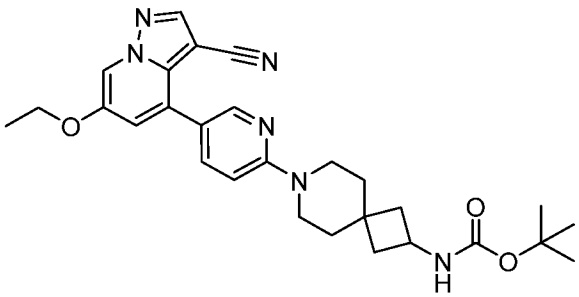
[002953] Пример 660



[002954] 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-(диметиламино)этокси)метил)-N-изобутилпиперидин -4-карбоксамид

[002955] Раствор дигидрохлорида 1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-(диметиламино)этокси)метил)пиперидина-4-карбоновой кислоты (**интермедиат P109**; 22 мг, 0,0447 ммоль), DIEA (31,1 мкл, 0,179 ммоль), HATU (34,0 мг, 0,0893 ммоль) и изобутиламина (13,4 мкл, 0,134 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (от 5 до 95% ацетонитрила в воде) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 16%). МС (apci) m/z = 548,3 (M+H).

[002956] Пример 661

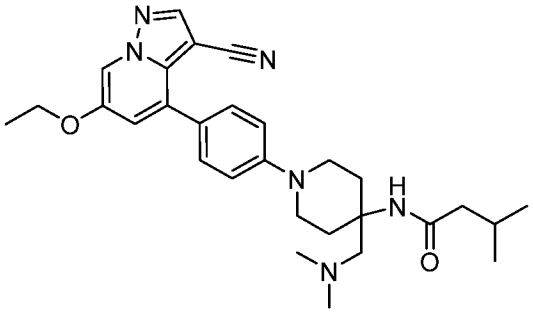


[002957] Трет-бутил(7-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-

ил)пиридин-2-ил)-7-азаспиро [3,5] нонан-2-ил)карбамат

[002958] Суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6,** 100 мг, 0,354 ммоль), трет-бутил (7-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)карбамата (102 мг, 0,425 ммоль) и DIEA (185 мкл, 1,06 ммоль) в ДМСО (1417 мкл) перемешивали 18 ч при 90 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь выливали в воду (12 мл) при перемешивании. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении, и твердые вещества последовательно промывали водой (3 × 15 мл) и гептаном (3 × 5 мл), затем сушили при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (175 мг, выход 98%). МС (apci) m/z = 503,2 (M+H).

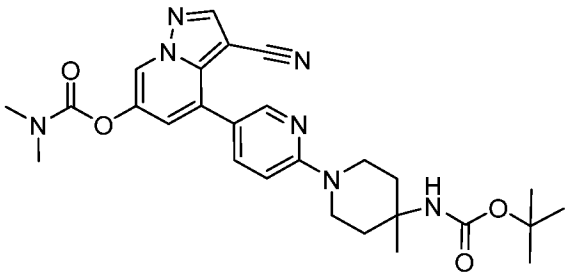
[002959] **Пример 662**



[002960] N-(1-(4-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил) фенил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002961] В раствор 4-(4-(4-амино-4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P114**; 35,7 мг (0,0853 ммоль) в ДХМ (6,6 мкл) добавляли ТЭА (59,4 мкл, 0,426 ммоль) и изовалерилхлорид (20,8 мкл, 0,171 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% воды-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и распределяли между смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и насыщенным $NaHCO_{3(водн)}$. Органические экстракты отделяли и последовательно сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Слегка неочищенный остаток продукта очищали хроматографией на силикагеле (используя 1-30% ДХМ-MeOH с 2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (8 мг, 17% выход). МС (apci) m/z = 503,3 (M+H).

[002962] Пример 663

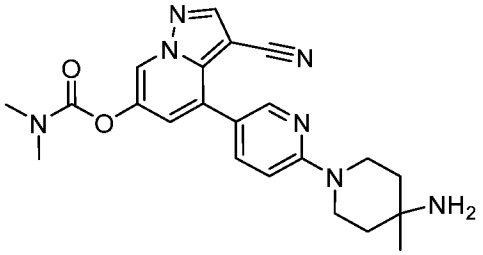


[002963] 4-(6-(4-((трет-бутоксикарбонил) амино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил диметилкарбамат

[002964] Суспензию 3-циано-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-илдиметилкарбамата (**интермедиат Р115**; 69,4 мг, 0,213 ммоль), трет-бутил (4-метилпиперидин)-4-ил)карбамата (114 мг, 0,533 ммоль) и DIEA (186 мкл, 1,07 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали последовательно водой (2х) и насыщенным раствором хлорида натрия.Водные экстракты объединяли, нейтрализовали (pH 6-7) добавлением 6 М $HCl_{(водн.)}$, а затем экстрагировали EtOAc (2х). Органические экстракты нейтрализации объединяли и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 30-90% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного 4-(6-(4-((трет-бутоксикарбонил) амино)-4-метилпиперидин- 1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-6-илдиметилкарбамата (45,3 мг) вместе со смешанными фракциями, содержащими как 4-(6-(4-((трет- бутоксикарбонил) амино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил диметилкарбамат, так и желаемый трет-бутил (1-(5-(3)циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат. Смешанные фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (500 мкл) и добавляли DIEA (100 мкл, 0,57 ммоль), и диметилкарбамилхлорид (52 мкл, 0,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 дней, добавляя дополнительное количество диметилкарбамилхлорида (52 мкл, 0,57 ммоль) через 24 часа. Полученную смесь промывали последовательно водой и 2 М $NaOH_{(водн.)}$. Органические экстракты очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 50-90% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в

заголовке соединения (74,8 мг, выход 66%). МС (apci) m/z = 520,2 (M+H).

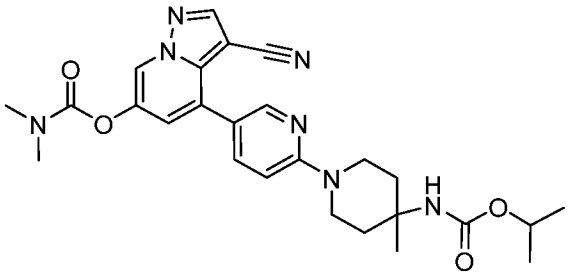
[002965] Пример 664



[002966] 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил диметилкарбамат

[002967] В раствор 4-(6-(4-((трет-бутоксикарбонил) амино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ила диметилкарбамата (**пример 663**; 70 мг, 0,135 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК 1,5 мл, 19 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, после чего упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ и промывали насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. После обратной экстракции водных экстрактов смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (25,2 мг, 45% выход). МС (apci) m/z = 420,2 (M+H).

[002968] Пример 665

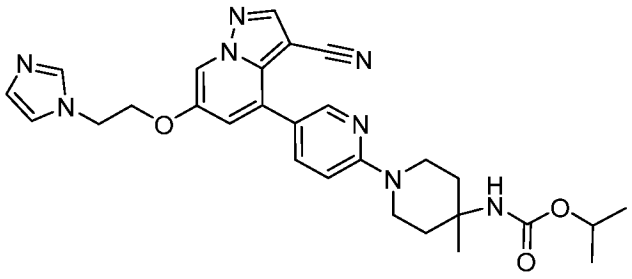


[002969] 3-циано-4-(6-(4-((изопропоксикарбонил) амино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил диметилкарбамат

[002970] В смесь 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил диметилкарбамата (**пример 664**; 13,6 мг) 0,0324 ммоль) и DIEA (22,6 мкл, 0,130 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли изопропилкарбонохлоридат (4,77 мг, 0,0389 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды и очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-100% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента

элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (11,5 мг, выход 69%). МС (apci) m/z = 506,2 (M+H).

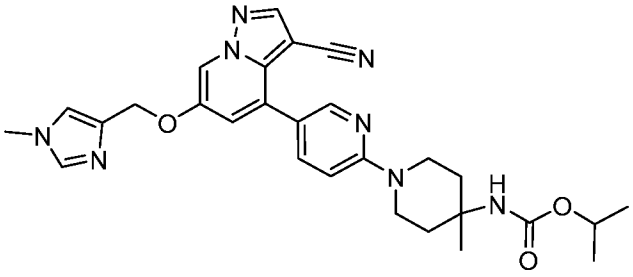
[002971] Пример 666



[002972] Изопропил (1-(5-(6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[002973] Смесь 6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P116**; 12 мг, 0,034 ммоль), гидрохлорид изопропил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R19, часть B**; 16 мг, 0,069 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (112 мг, 0,34 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °C. Затем добавляли дополнительное количество гидрохлорид изопропил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (интермедиат **R19, часть B**; 16 мг, 0,069 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и последовательно промывали ДХМ (4x) и смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-50% ДХМ/MeOH с 1% NH_4OH в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие требуемое соединение, объединяли, упаривали при пониженном давлении, затем распределяли между водой и ДХМ. Органические экстракты отделяли и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7,2 мг, выход 34%). МС (apci) m/z = 529,2 (M+H).

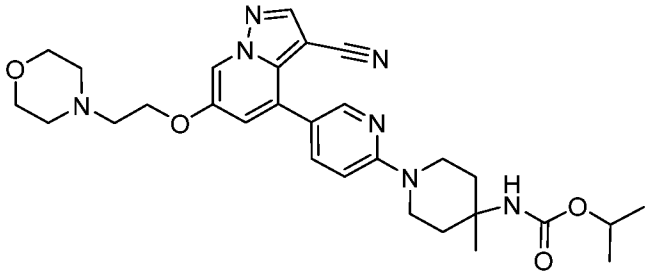
[002974] Пример 667



[002975] Изопропил(1-(5-(3-циано-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[002976] В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P117**; 26,0 мг, 0,0746 ммоль) в DMA (1,0 мл) добавляли гидрохлорид изопропил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R19**; 35,34 мг, 0,1493 ммоль) и ТЭА (104,1 мкл, 0,7464 ммоль), и перемешивали в течение 60 ч при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 0-50% вода/ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, упаривали при пониженном давлении для удаления ACN, затем распределяли между насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (8,7 мг, 18% выход). МС (apci) m/z = 529,2 (M+H).

[002977] **Пример 668**

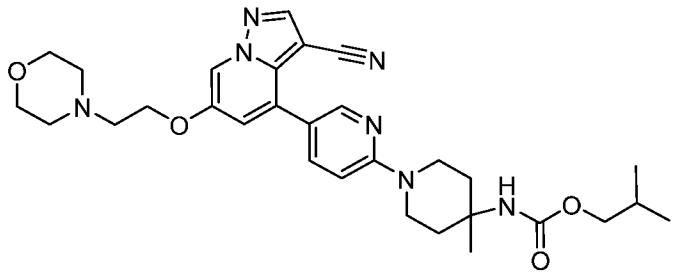


[002978] Изопропил (1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[002979] Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P79,** 22,1 мг, 0,0602 ммоль), гидрохлорид изопропил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R19**; 28,5 мг, 0,120 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (196 мг, 0,602 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °C. Затем добавляли дополнительное количество гидрохлорида изопропил(4-метилпиперидин-4-

ил)карбамата (**интермедиат R19**; 28,5 мг, 0,120 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и последовательно промывали ДХМ (4x) и смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$ и фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-50% воды/ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, упаривали при пониженном давлении для удаления ACN, затем распределяли между насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ и смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,7 мг, выход 8%). МС (apci) m/z = 548,2 (M+H).

[002980] Пример 669

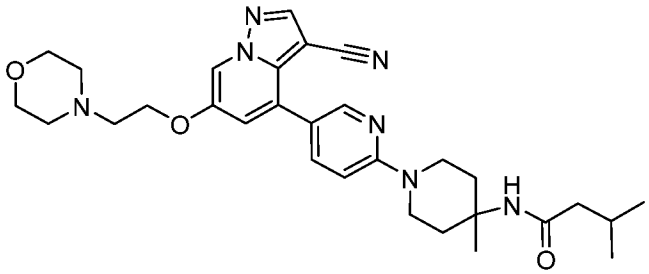


[002981] Изобутил (1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат

[002982] В раствор бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P119**; 41 мг, 0,060 ммоль) в ДХМ (500 мкл) последовательно добавляли DIEA (30,9 мкл, 0,178 ммоль) и изобутилхлорформиат (13,9 мкл, 0,107 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и последовательно экстрагировали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. После обратной экстракции водных экстрактов смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 органические экстракты объединяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% воду: ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК суспендировали в MeOH (5 мл), элюируя через основную смолу (Stratospheres Pl-HCO3) с получением очищенного

указанного в заголовке соединения (11,2 мг, выход 33%). МС (apci) m/z = 562,3 (M+H).

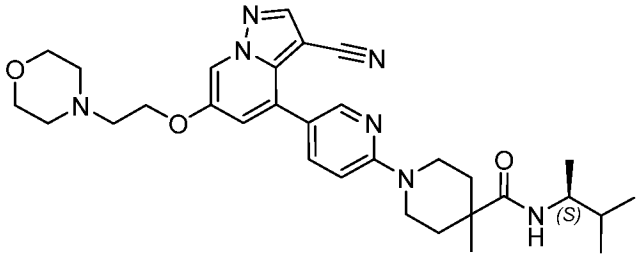
[002983] Пример 670



[002984] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[002985] В раствор бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P119**; 40 мг, 0,058 ммоль) в ДХМ (578 мкл) добавляли последовательно DIEA (30,2 мкл, 0,173 ммоль), HATU (39,5 мг, 0,104 ммоль) и изовалериановую кислоту (10,5 мкл, 0,0953 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN/воду с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая соль ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (1 мл) и элюировали через основную смолу (Stratospheres P1-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 60%). МС (apci) m/z = 546,2 (M+H).

[002986] Пример 671

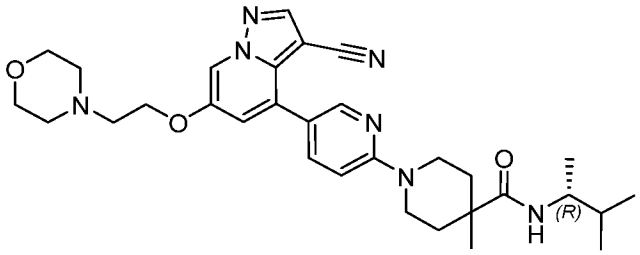


[002987] (S)-1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид

[002988] В раствор 1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамида (**интермедиат P121**; 40 мг, 0,0815 ммоль) в ДХМ (544 мкл) добавляли последовательно DIEA (28,4 мкл, 0,163 ммоль), HATU (37,2 мг, 0,0978 ммоль) и (S)-(+)-3-метил-2-бутиламин (9,48 мкл, 0,0815 ммоль).

Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 5-95% ACN/воду с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (5 мл) и элюировали через основную смолу (Stratospheres P1-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 46%). МС (apci) m/z = 560,4 (M+H).

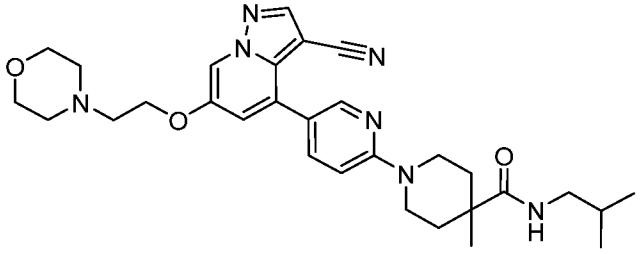
[002989] Пример 672



[002990] (R)-1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид

[002991] Указанное в заголовке соединение (22,5 мг, выход 47%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной для (S)-1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло)[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-ил)пиперидин-4-карбоксамида (**пример 671**, заменяя (S)-(+)-3 -метил-2-бутиламин (1 экв.) на (R)-(-)- 3-метил-2-бутиламин (1,1 экв.). МС (apci) m/z = 560,4 (M+H).

[002992] Пример 673

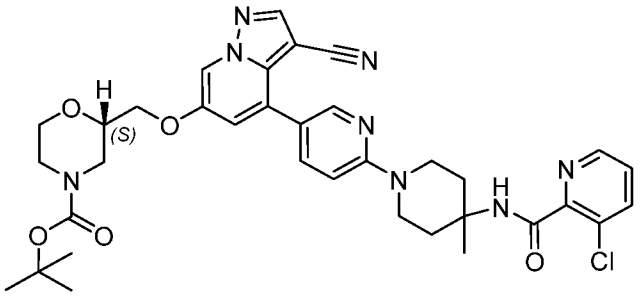


[002993] 1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-4-метилпиперидин-4-карбоксамид

[002994] Указанное в заголовке соединение (26,7 мг, выход 60%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной для (S)-1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-N-(3-метилбутан-2-ил)пиперидин-4-карбоксамида (**пример 671**, заменяя (S)-(+)-3-метил-2-бутиламин на

изобутиламин. МС (apci) m/z = 546,3 (M+H).

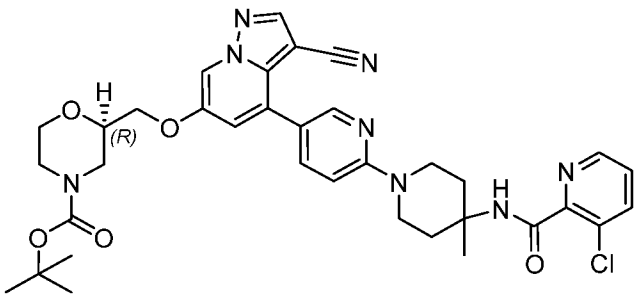
[002995] Пример 674



[002996] трет-бутил(S)-2-(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксамид

[002997] В раствор 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**интермедиат P75,** 100 мг, 0,205 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (134 мг, 0,410 ммоль) в ДМФА (1366 мкл) добавляли трет-бутил(S)-2-(бромметил)морфолином-4-карбоксилат (57,4 мг, 0,205 ммоль) перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (4 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали последовательно водой (3 × 10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали с помощью хроматографии на силикагеле (сначала с использованием 0-100% [10% MeOH с 1% NH_4OH в ДХМ]/ДХМ, а затем снова с использованием ступенчатого градиента 0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана, а затем 0-10 % EtOAc/MeOH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 84%). МС (apci) m/z = 687,2 (M+H).

[002998] Пример 675

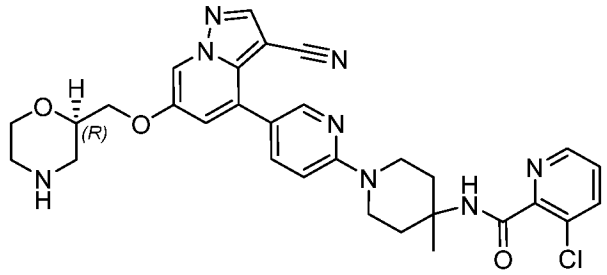


[002999] трет-бутил (R)-2-(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-

ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксамид

[003000] Указанное в заголовке соединение (110 мг, выход 78%) получали, добавляли и очищали, используя процедуру, аналогичную описанной для трет-бутил(S)-2-(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо))-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (**пример 674**), заменяя трет-бутил(S)-2-(бромметил) морфолин-4-карбоксилат на трет-бутил (R)-2-(бромметил) морфолин-4-карбоксилат. МС (apci) m/z = 687,2 (M+H).

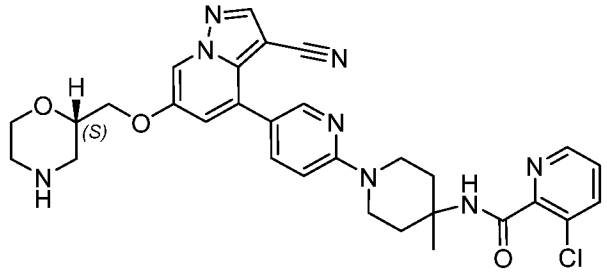
[003001] **Пример 676**



[003002] (R)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[003003] Раствор трет-бутил (R)-2-(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (**пример 675**); 110 мг, 0,160 ммоль) в ДХМ (10,2 мкл) и ТФК (12,2 мкл, 0,160 ммоль) перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH (3 мл). Часть метанольного раствора (2 мл) упаривали при пониженном давлении, получая соль ТФК указанного в заголовке соединения, бис(2,2,2-трифторацетат) (R)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-)2-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (63 мг, 48% выход; МС (apci) m/z = 587,2 (M + H)). Оставшуюся часть метанольного раствора (1 мл) очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,2% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли, затем последовательно упаривали при пониженном давлении, растворяли в MeOH (5 мл) и элюировали через основную смолу (Stratospheres MP-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9,3 мг, выход 10%). МС (apci) m/z = 587,2 (M+H).

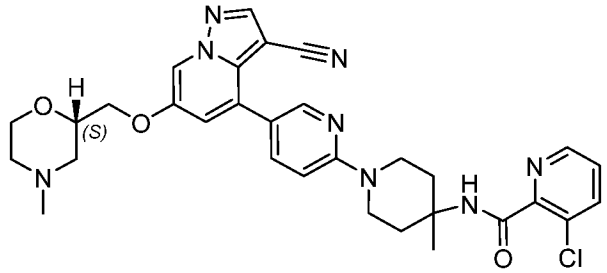
[003004] **Пример 677**



[003005] (S)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[003006] Указанное в заголовке соединение (8,2 мг, выход 7%) вместе с солью ТФК указанного в заголовке соединения бис(2,2,2-трифторацетат) (S)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (78 мг, выход 51%) получали, отделяли и очищали с использованием процедуры, аналогичной описанной для (R)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**пример 676**), заменяя трет-бутил (R)-2 -(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (**пример 675**) на трет-бутил(S)-2-(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (**пример 674**). МС (apci) m/z = 587,2 (M+H).

[003007] **Пример 678**

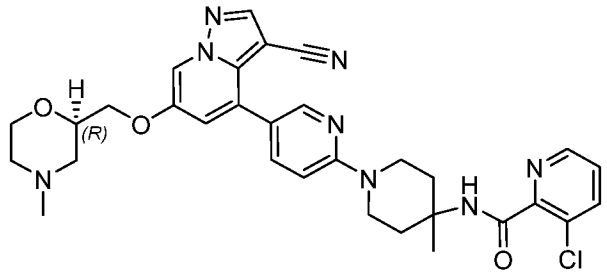


[003008] (S)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((4-метилморфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[003009] В раствор бис(2,2,2-трифторацетат) (S)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**пример 677,** соль ТФК; 78 мг, 0,0957 ммоль) в ДХМ (957 мкл) добавляли формальдегид (35% масс. в воде с 5-15% стабилизатора MeOH; 38 мкл, 0,478) и $NaBH(AcO)_3$ (203 мг, 0,957 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной

температуре. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,2% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли, затем последовательно упаривали при пониженном давлении, растворяли в MeOH (5 мл) и элюировали через основную смолу (Stratospheres MP-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (31 мг, выход 54%). МС (apci) m/z = 601,2 (M+H).

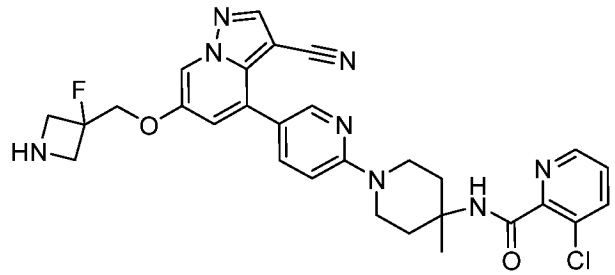
[003010] Пример 679



[003011] (R)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((4-метилморфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[003012] Указанное в заголовке соединение (21 мг, выход 45%) получали и очищали с использованием процедуры, аналогичной описанной для (S)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((4-метилморфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**пример 678**), заменяя бис(2,2,2-трифторацетат) (S)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**пример 677**) на бис(2,2,2-трифторацетат) (R)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло)[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида (**пример 676**). МС (apci) m/z = 601,2 (M+H).

[003013] Пример 680



[003014] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

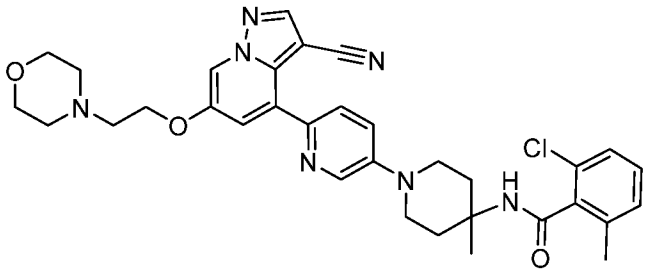
[003015] Стадия 1: Получение трет-бутил 3-(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-

метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата. Смесь 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ила)пиколинамида (**интермедиат P75,** 200 мг, 0,410 ммоль), трет-бутил-3-(бромметил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,820 ммоль) и $Cs_2CO_{3(тв)}$ (160 мг, 0,492 ммоль) в DMA (4099 мкл) перемешивали в течение ночи при 60 °C. Затем добавляли дополнительное количество $Cs_2CO_{3(тв)}$ (160 мг, 0,492 ммоль) и реакционную смесь снова перемешивали в течение ночи при 60 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь распределяли между 4:1 ДХМ:ИПС и водой посредством промывки на фильтре PS смесью 4:1 ДХМ:ИПС (3x). Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения, загрязненного DMA (277 мг, предполагаемый количественный выход). МС (apci) m/z = 675,3 (M+H).

[003016] Стадия 2: Получение 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид.

[003017] В раствор трет-бутил 3-(((4-(6-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (277 мг, 0,410 ммоль) в DMA (~0,5 мл; раствор, который пропускали через колонку), добавляли ТФК (1106 мкл, 14,4 ммоль) и перемешивали в течение 60 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и насыщенным раствором хлорида натрия, затем нейтрализовали до pH 7 с помощью 2 н. $NaOH_{(водн.)}$. Полученную двухфазную смесь пропускали через фильтр PS, и органические растворители упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-15% MeOH в EtOAc с 0,2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (79 мг, выход 34%, за 2 стадии). МС (apci) m/z = 575,2 (M+H).

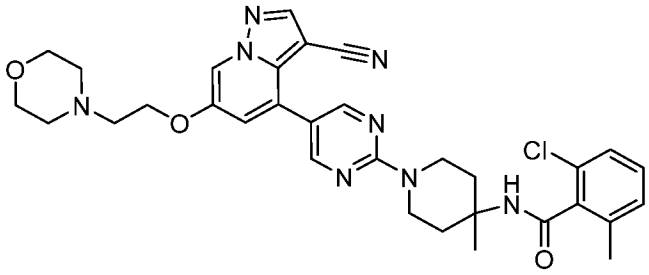
[003018] Пример 681



[003019] 2-хлор-N-(1-(6-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003020] Раствор дигидрохлорид 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P124**; 4,8 мг, 0,010 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) последовательно добавляли 2-хлор-6-метилбензойную кислоту (3,5 мг, 0,021 ммоль), DIEA (27 мкл, 0,16 ммоль), HATU (7,9 мг, 0,021 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 17 часов при температуре окружающей среды, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,2% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (1 мл) и элюировали через основную смолу (Stratospheres SPE MP-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3,5 мг, выход 55%). МС (apci) m/z = 614,2 (M+H).

[003021] Пример 682

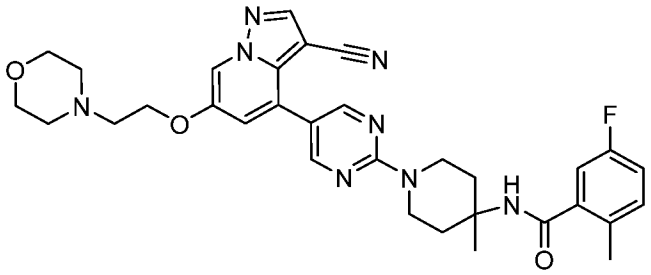


[003022] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003023] В раствор бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила(**интермедиат P131**; 22,7 мг, 0,0329 ммоль) в ДХМ (579 мкл) добавляли 2-хлор-6-метилбензойную кислоту (25,1 мг, 0,147 ммоль), DIEA (15 мкл, 0,087 ммоль) и

HATU (13 мг, 0,035 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, а затем 0-10% MeOH в ДХМ). Стойкие примеси требуют повторной хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ с 0-0,1% NH_4OH) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,8 мг, выход 9%). МС (apci) m/z = 615,2 (M+H).

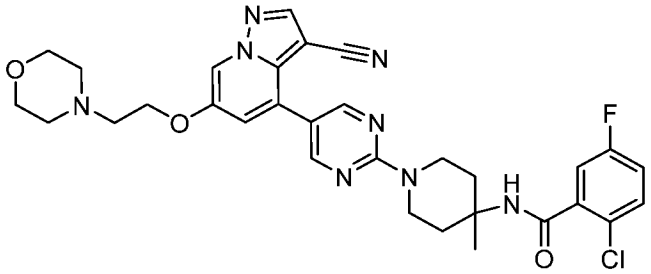
[003024] Пример 683



[003025] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид

[003026] Указанное в заголовке соединение (12,34 мг, выход 42%) получали и очищали с использованием процедуры, аналогичной описанной для N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**пример 682**), заменяя 2-хлор-6-метилбензойную кислоту на 5-фтор-2-метилбензойную кислоту. МС (apci) m/z = 599,3 (M+H).

[003027] Пример 684

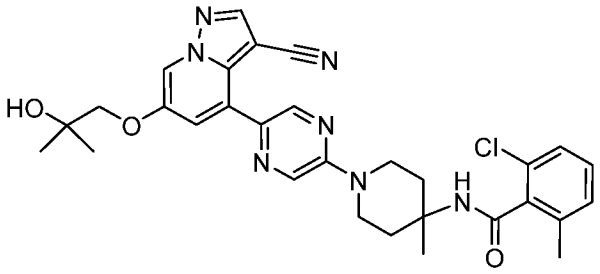


[003028] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамид

[003029] Указанное в заголовке соединение (14 мг, выход 46%) получали и очищали с использованием процедуры, аналогичной описанной для N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида (**пример 682**), за исключением того, что 2-хлор-6-метилбензойную кислоту заменили на 2-хлор -5-фторбензойную кислоту, и реакционную

смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при температуре окружающей среды, прежде чем один раз очищали и разделяли с помощью хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в гексане, затем 0-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента). МС (apci) m/z = 619,2 (M+H).

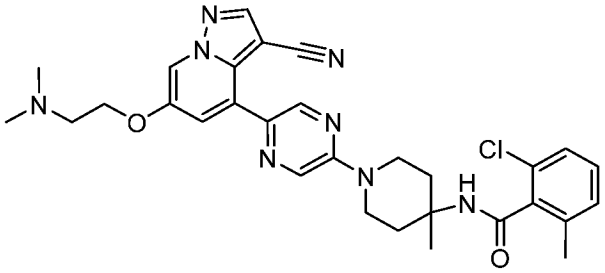
[003030] Пример 685



[003031] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003032] В герметично закрытом сосуде раствор 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P41,** 18 мг, 0,058 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли последовательно воду (0,15 мл), $Cs_2CO_{3(тв)}$ (57 мг, 0,17 ммоль) и 2-хлор-6-метил-N-(4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)бензамид (**интермедиат P125**; 38 мг, 0,058 ммоль). Полученную смесь продували $N_{2(г)}$ в течение 5 минут, затем добавляли X-phos (11 мг, 0,023 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (5,3 мг, 0,0058 ммоль). После пропускания $N_{2(г)}$ в течение 5 минут сосуд герметизировали и полученную смесь перемешивали в течение 17 часов при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную суспензию разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (1 мл) и элюировали через основную смолу (Stratospheres SPE MP-HCO3) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3,6 мг, выход 11%). МС (apci) m/z = 574,2 (M+H); 596,2 (M+Na).

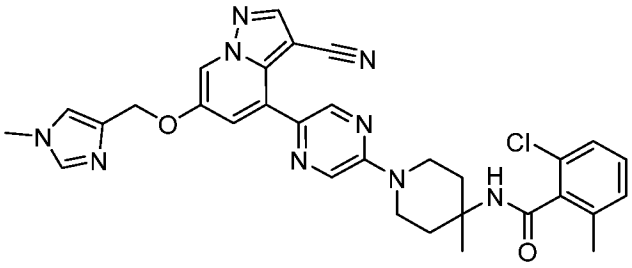
[003033] Пример 686



[003034] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(диметиламино)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4- метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003035] В раствор бис(2,2,2-трифторацетат) N-(1-(5-(6-(2-аминоэтокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ила)-2-хлор-6-метилбензамида (**интермедиат P152**; 80 мг, 0,103 ммоль) в ДХМ (66 мкл) добавляли формальдегид (37% водн., 19,3 мкл, 0,517 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (110 мг, 0,517 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь распределяли между смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и насыщенный $NaHCO_{3(водн.)}$, и элюировали через фильтр PS. Органический фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (12,6 мг, 21% выход). МС (apci) m/z = 573,3 (M+H).

[003036] **Пример 687**

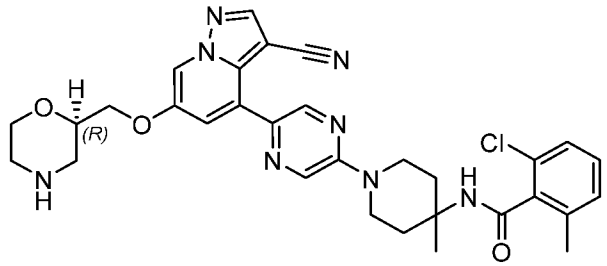


[003037] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003038] В пробирке под давлением, через смесь 6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P145**; 54 мг, 0,142 ммоль), 2-хлор-N-(1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамида (**интермедиат R48;** 54,0 мг, 0,142 ммоль), 2 М $K_3PO_{4\ (водн.)}$ (214 мкл, 0,427 ммоль), X-phos (13,6 мг, 0,0285 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (6,52 мг, 0,00712 ммоль) в диоксане (1,0 мл) пропускали $Ar_{(г)}$ в течение 10 минут, а затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и

последовательно экстрагировали водой (3x), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана), а затем посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (12,5 мг, 14,7 % выход). МС (apci) m/z = 596,2 (M+H).

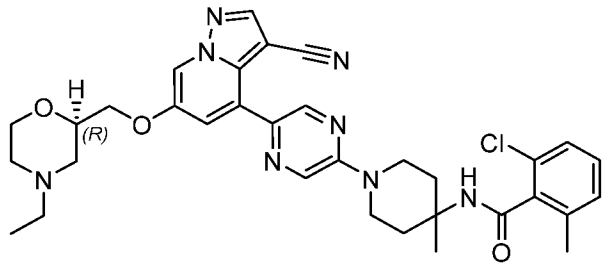
[003039] Пример 688



[003040] (R)-2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003041] Раствор трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксилата (**интермедиат P148**; 40,3 мг, 0,0575 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФК (500 мкл, 6,53 ммоль) перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь упаривали и очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% [10% MeOH в ДХМ с 1% NH_4OH]/ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного соединения, указанного в заголовке (21,3 мг, 10% выход). МС (apci) m/z = 601,2 (M+H).

[003042] Пример 689

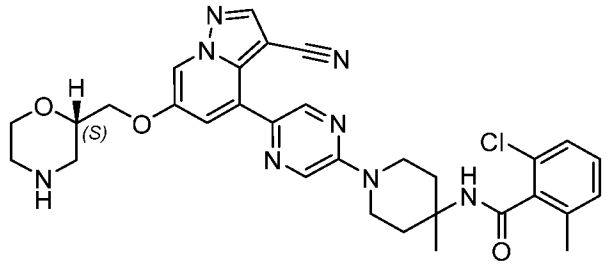


[003043] (R)-2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((4-этилморфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003044] В раствор (R)-2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамида (**пример 688**;

12 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (100 мкл) добавляли ацетальдегид (1 мкл, 0,02 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (4 мг (0,02 ммоль) и перемешивали в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая соль ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$. Органические экстракты отделяли, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,25 мг, выход 18%). МС (apci) m/z = 629,2 (M+H).

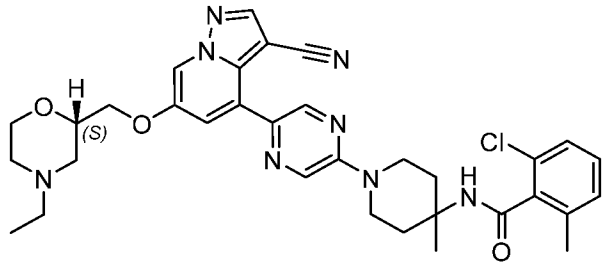
[003045] Пример 690



[003046] (S)-2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003047] Указанное в заголовке соединение (26,2 мг, количественный выход) получали и очищали, используя процедуру, аналогичную описанной для (R)-2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамида (**пример 688**), заменяя трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (**интермедиат P148**; 0,0575 ммоль) на трет-бутил(S)-2-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксилат (**интермедиат P150**; 0,164 ммоль) и используя 1 мл ТФК. МС (apci) m/z = 601,2 (M+H).

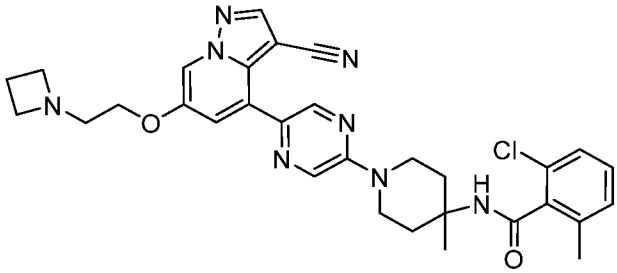
[003048] Пример 691



[003049] (S)-2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((4-этилморфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003050] В раствор (S)-2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамида (**пример 690**; 19,5 мг, 0,0324 ммоль) в ДХМ (200 мкл) добавляли ацетальдегид (1,88 мкл, 0,0649 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (13,8 мг (0,0649 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь распределяли между смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 и насыщенный $NaHCO_{3(водн.)}$, и элюировали через фильтр PS. Объединенные органические фильтраты упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9,4 мг, выход 46%). МС (apci) m/z = 629,3 (M+H).

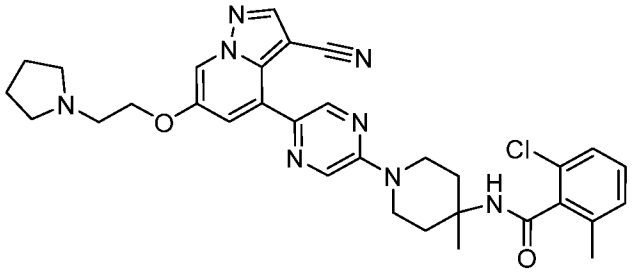
[003051] Пример 692



[003052] N-(1-(5-(6-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2-хлор-6-метилбензамид

[003053] В пробирке под давлением, через смесь 6-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-4-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P126;** 26,4 мг, 0,0822 ммоль), 2-хлор-6-метил-N-(4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)бензамида (**интермедиат R49**; 53 мг, 0,0822 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (2,85 мг, 0,00247 ммоль) и 2 М $Na_2CO_{3(водн.)}$ (247 мкл, 0,493 ммоль) в диоксане (2 мл) продували $Ar_{(г)}$. Сосуд герметизировали, и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 (5 × 10 мл). Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (17 мг, 35% выход). МС (apci), m/z = 585,3 (M+H).

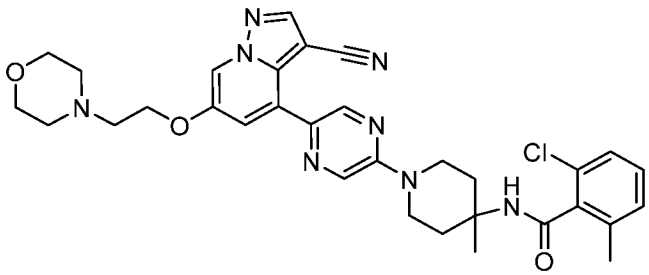
[003054] Пример 693



[003055] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003056] В пробирке под давлением, через смесь 6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P143**; 68 мг, 0,178 ммоль), 2-хлор-N-(1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)- 6-метилбензамида (**интермедиат R48**; 67,5 мг, 0,178 ммоль), 2 М $K_3PO_{4(водн.)}$ (267 мкл, 0,534 ммоль), X-phos (17,0 мг, 0,0356 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (8,14 мг) 0,00889 ммоль) в диоксане (889 мкл) продували $Ar_{(г)}$ в течение 3 минут, а затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (4x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1x), сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,04 мг, 2% выход).МС (apci), m/z = 599,2 (M+H).

[003057] Пример 694

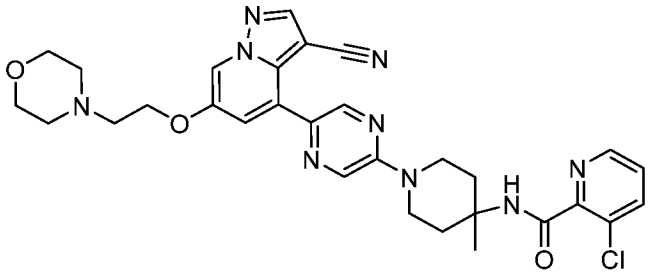


[003058] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003059] В раствор бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P129**; 20 мг, 0,0290 ммоль), HATU (13,2 мг, 0,0348 ммоль) и 2-хлор-6-

метилбензойной кислоты (5,43 мг, 0,0319 ммоль) в ДХМ (579 мкл) добавляли DIEA (15,2 мкл, 0,0869 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды перед добавлением дополнительного количества HATU (3,4 мг, 0,015 ммоль) и DIEA (5 мкл, 0,029 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 60 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в EtOAc с 0,2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,87 мг, 16% выход).МС (apci) m/z = 615,4 (M+H).

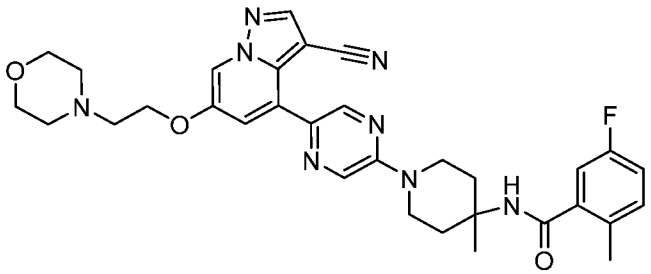
[003060] Пример 695



[003061] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[003062] В раствор бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P129**; 20 мг, 0,0290 ммоль), HATU (13 мг, 0,035 ммоль) и 3-хлорпиколиновой кислоты (5,0 мг, 0,032 ммоль) в ДХМ (579 мкл) добавляли DIEA (15 мкл, 0,087 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в EtOAc с 0,2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 22%), МС (apci) m/z = 602,3 (M+H).

[003063] Пример 696

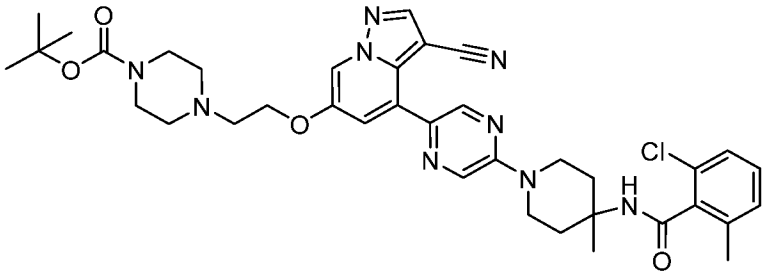


[003064] N-(1-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-

2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)- 5-фтор-2-метилбензамид

[003065] В раствор бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P129**; 20 мг, 0,0290 ммоль), HATU (13 мг, 0,035 ммоль) и 5-фтор-2-метилбензойной кислоты (4,9 мг, 0,032 ммоль) в ДХМ (579 мкл) добавляли DIEA (15 мкл, 0,087 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в EtOAc с 0,2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 22%). МС (apci) m/z = 599,3 (M+H).

[003066] **Пример 697**

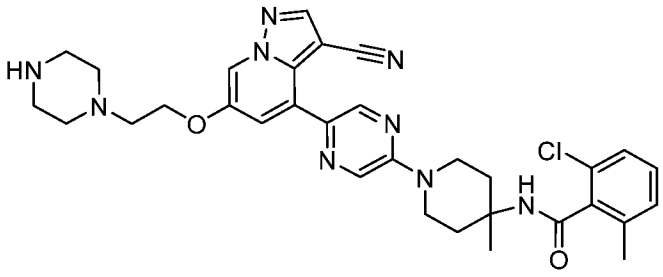


[003067] трет-Бутил 4-(2-((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат

[003068] В пробирке под давлением, через смесь трет-бутил-4-(2-((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (**интермедиат P141**; 50 мг, 0,10 ммоль), 2-хлор-N-(1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамида (**интермедиат R48**; 38 мг, 0,10 ммоль), 2 M $K_3PO_{4(водн.)}$ (151 мкл, 0,30 ммоль), X-phos (9,6 мг, 0,02 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (4,6 мг, 0,0050 ммоль) в диоксане (503 мкл) продували $Ar_{(г)}$ в течение 3 минут, а затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (4x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1x), сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем с 0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением

очищенного указанного в заголовке соединения (2,04 мг, выход 2%). МС (apci), m/z = 714,3 (M+H).

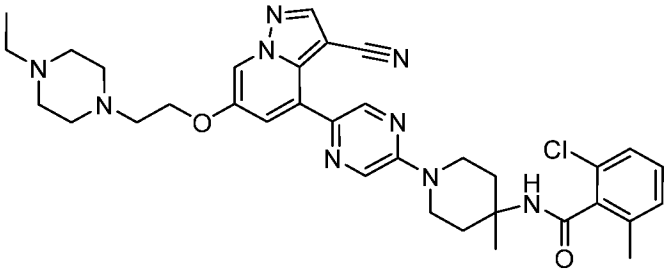
[003069] Пример 698



[003070] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003071] Раствор трет-бутил 4-(2-((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси) этил)пиперазин-1-карбоксилата (**пример 697**; 26 мг, 0,036 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФК (1 мл, 13 ммоль) перемешивали в течение 45 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь добавляли насыщенным $NaHCO_{3(водн.)}$ (20 мл), экстрагировали смесью ДХМ:изо-PrOH 4:1 (3x) и элюировали через фильтр PS. Органические вещества упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения 7 мг, выход 31%). МС (apci) m/z = 614,2 (M+H).

[003072] Пример 699

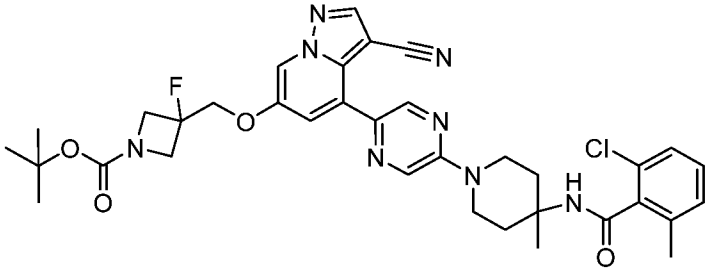


[003073] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003074] В раствор 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамида (**пример 698;** 6 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (488 мкл) добавляли ацетальдегид (2,74 мкл, 0,0488 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (20,7 мг, 0,10 ммоль), затем перемешивали в течение 2 дней при температуре

окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-20% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,33 мг, 20% выход).МС (apci) m/z = 642,3 (M+H).

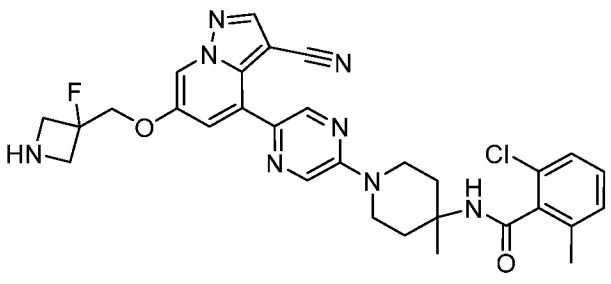
[003075] Пример 700



[003076] трет-бутил 3-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат

[003077] В трубке под давлением, через смесь трет-бутил-3-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (**интермедиатP144;** 125 мг, 0,264 ммоль), 2-хлор-N-(1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамида (**интермедиат R48**; 50 мг, 0,132 ммоль), 2 М $K_3PO_{4(водн.)}$ (198 мкл, 0,395 ммоль), X-phos (12,6 мг, 0,0264 ммоль)) и $Pd_2(dba)_3$ (6,04 мг, 0,00659 ммоль) в диоксане (659 мкл) продували $Ar_{(г)}$ в течение 10 минут, а затем сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и экстрагировали водой (3x) и насыщенным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (28,2 мг, выход 31%). МС (apci), m/z = 689,3 (M+H).

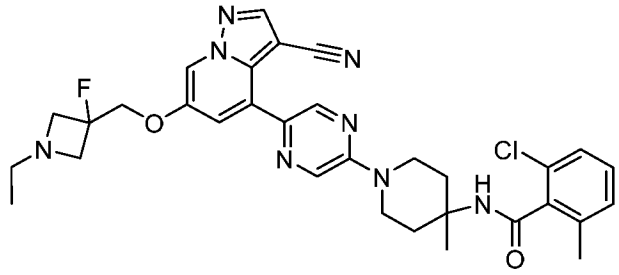
[003078] Пример 701



[003079] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003080] Раствор трет-бутил 3-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (**пример 700**; 27 мг, 0,039 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФК (0,2 мл, 2,6 ммоль) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ДХМ/10% MeOH/1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 82%). МС (apci) m/z = 589,2 (M+H).

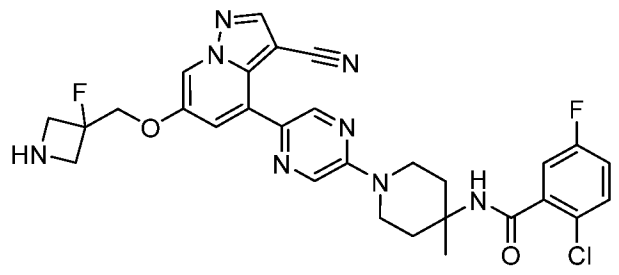
[003081] **Пример 702**



[003082] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((1-этил-3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003083] В раствор 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамида (**пример 701**; 16 мг, 0,0270 ммоль) в ДХМ (0,15 мл) добавляли ацетальдегид (7,6 мкл, 0,136 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (29 мг, 0,136 ммоль), затем перемешивали в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 60%). МС (apci) m/z = 617,2 (M+H).

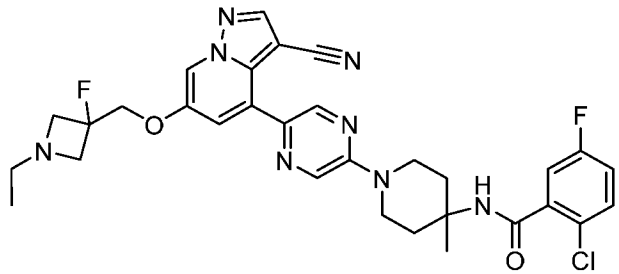
[003084] **Пример 703**



[003085] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамид

[003086] Раствор трет-бутил 3-(((4-(5-(4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (**интермедиат P154**; 3 мг, 0,0043 ммоль) в ДХМ (0,25 мл) и ТФК (0,05 мл, 0,65 ммоль) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, добавляли насыщенный $NaHCO_{3(водн.)}$ и двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (1,79 мг, выход 70%). МС (apci) m/z = 593,2 (M+H).

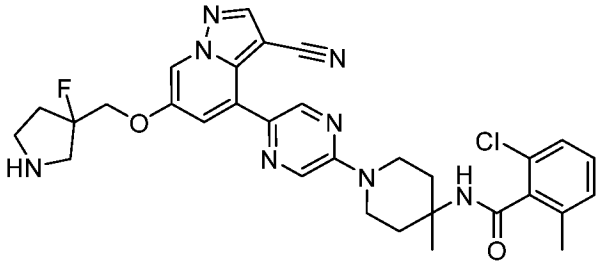
[003087] **Пример 704**



[003088] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((1-этил-3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамид

[003089] В раствор 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамида (**пример 703**; 16 мг, 0,0270 ммоль) в ДХМ (1,72 мл) добавляли ацетальдегид (7,57 мкл, 0,135 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (57,2 мг, 0,270 ммоль), затем перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-20% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2 мг, 12% выход).МС (apci) m/z=521,2 (M+H).

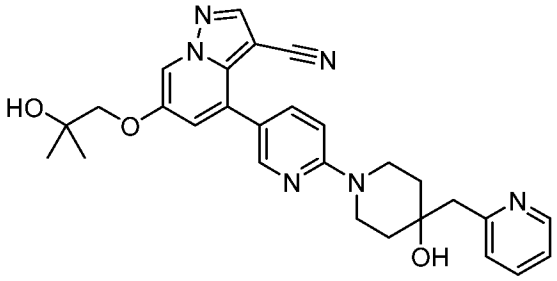
[003090] **Пример 705**



[003091] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторпирролидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003092] Раствор трет-бутил 3-(((4-(5-(4-(2-хлор-6-метилбензамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (**интермедиат P149**; 15 мг, 0,019 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФК (1 мл, 13 ммоль) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 60%). МС (apci) m/z = 603,2 (M+H).

[003093] **Пример 706**

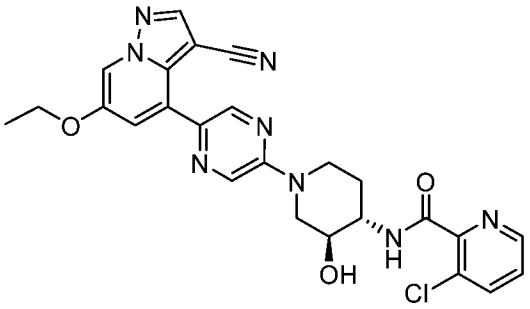


[003094] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

[003095] К суспензии 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P42**, 90 мг, 0,276 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли DIEA (193 мкл, 1,10 ммоль) с последующим добавлением гидрохлорид 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ола (69 мг, 0,303 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 60 часов, затем очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, частично упаривали при пониженном давлении для

удаления ACN, затем распределяли между насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) и ДХМ. Двухфазную смесь экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (2х). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывают ультразвуком в Et_2O (2 мл), а затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (48 мг, 35% выход).МС (apci) m/z = 499,2 (M+H).

[003096] Пример 707



[003097] 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)пиколинамид

[003098] Стадия 1: Получение трет-бутил((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата. К смеси 6-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P110**, 296 мг, 0,782 ммоль) и трет-бутил((3S,4S)-1-(5-хлорпиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (**интермедиат R53**, 181 мг, 0,55 ммоль) в диоксане (2,7 мл) добавляли XPhos (52 мг, 0,11 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (25 мг, 0,028 ммоль) и K_3PO_4 (2 М водн., 0,82 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение одной минуты, затем нагревали до 85 °С и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH/ДХМ), получая указанное в заголовке соединение (147 мг, выход 56%). МС (apci) m/z = 480,2 (M+H).

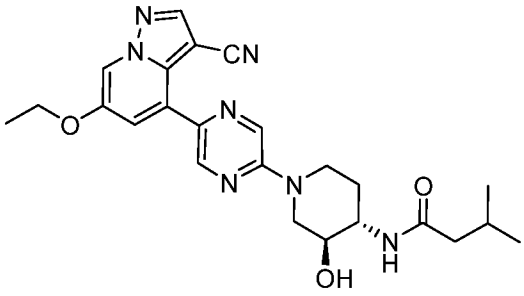
[003099] Стадия 2: Получение 4-(5-((3S,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил ((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)карбамата (147 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТФК (2 мл)

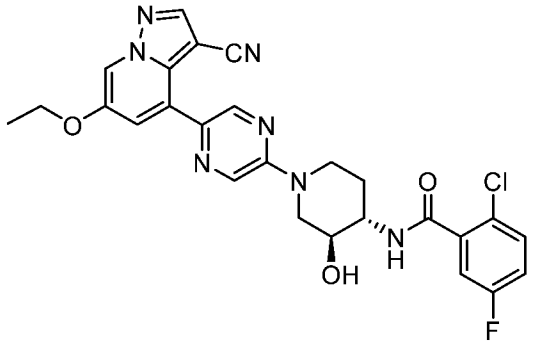
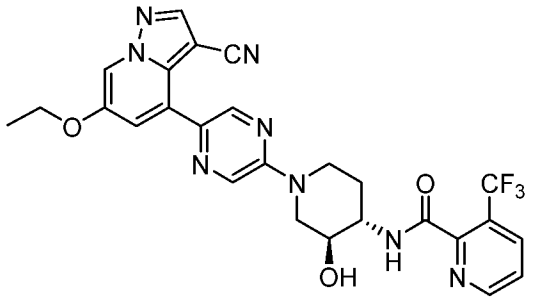
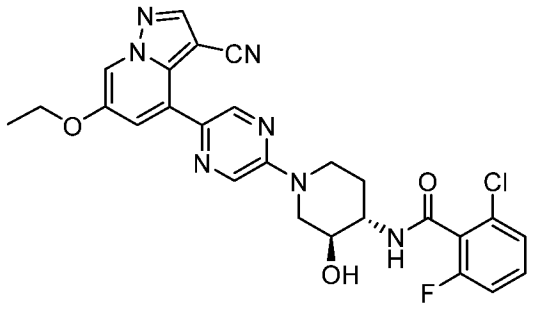
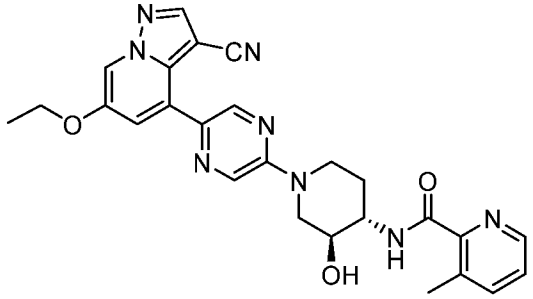
перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении, затем разбавляли насыщенным $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (58 мг, 50% выход). МС (apci) m/z = 380,2 (M+H).

[003100] Стадия 3: Получение 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ила)-3-гидроксипиперидин-4-ил)пиколинамида. К раствору 4-(5-((3S, 4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (21,2 мг, 0,056 ммоль) в ДМСО (0,6 мл) добавляли 3-хлорпиколиновую кислоту (8,8 мг, 0,056 ммоль) и DIEA (0,1 мл, 0,56 ммоль),а затем добавляли HATU (23,4 мг, 0,061 ммоль). После перемешивания в течение 80 минут при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли насыщенным $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (29 мг, выход 99%). МС (apci) m/z = 519,1 (M+H).

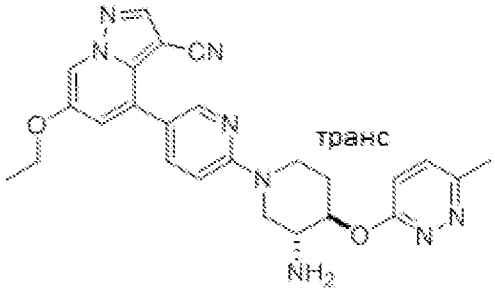
[003101] Соединения из таблицы **ZZZ** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в **примере 707,стадия 3**, заменяя 3-хлорпиколиновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой.

Таблица ZZZ

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
708		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид	464,2 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
709		2-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)-5-фторбензамид	536,1 (M+H)
710		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиколинамид	553,1 (M+H)
711		2-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)-6-фторбензамид	536,1 (M+H)
712		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилпиколинамид	499,2, 521,2 (M+H, M+Na)

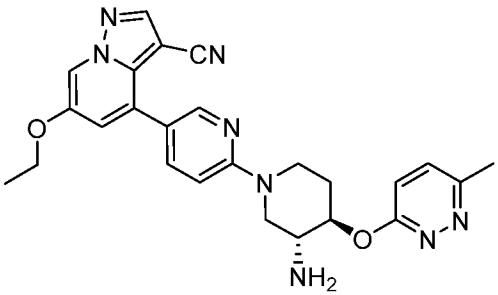
[003102] Пример 713



[003103] 4-(6-((3R,4R)-3-амино-4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003104] Смесь трет-бутил ((3r,4r)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата (**интермедиат P158**, 0,025 г, 0,052 ммоль), 3-хлор-6-метилпиридазина (0,010 г, 0,078 ммоль) и NaH (0,0042 г, 0,10 ммоль) в ДМФА (0,26 мл) нагревали до 90 °C в течение ночи. Затем смесь упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде с 1% ТФК). Затем в смесь добавляли ДХМ и насыщ. $NaHCO_3$. Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и упаривали, получая указанный в заголовке продукт (6,4 мг, выход 26%). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

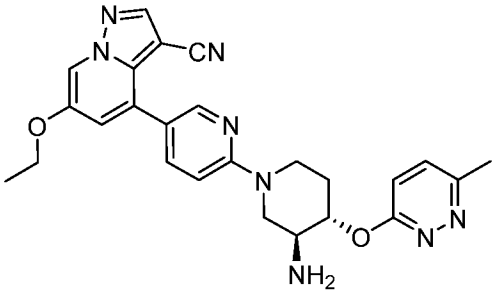
[003105] **Пример 714**



[003106] 4-(6-((3R,4R)-3-амино-4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003107] 4-(6-((3R,4R)-3-амино-4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**пример 713**, 65 мг, 0,138 ммоль) очищали с помощью СФХ-хиральной хроматографии (5-70% MeOH:ИПС:DEA 80:20: 0,1) с получением двух продуктов. Желаемый продукт выделяли из фракций, содержащих пик 1, и его произвольно определили как (R,R)-изомер (6,6 мг). МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

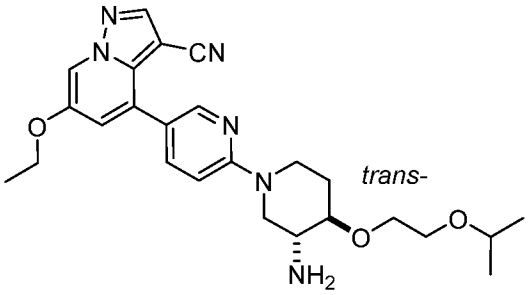
[003108] **Пример 715**



[003109] 4-(6-((3S,4S)-3-амино-4-((6-метилпиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003110] Указанное в заголовке соединение получали и очищали хиральной хроматографией в соответствии с методикой, описанной в **примере 714**. Желаемый продукт выделяли из фракций, содержащих пик 2, и его произвольно определили как (S,S)-изомер (9,1 мг).МС (apci) m/z = 471,2 (M+H).

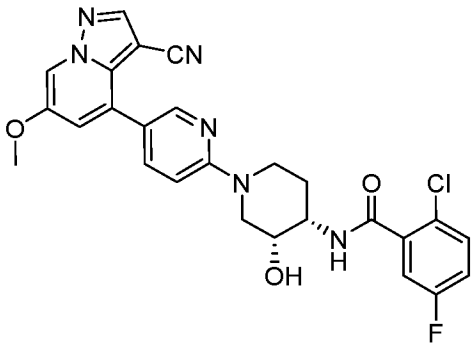
[003111] **Пример 716**



[003112] 4-(6-((3R,4R)-3-амино-4-(2-изопропоксиэтокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003113] Смесь трет-бутил ((3r,4r)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата (**интермедиат P158**, 0,035 г, 0,073 ммоль), 2-(2-бромэтокси)пропана (0,012 г, 0,073 ммоль) и NaH (0,0035 г, 0,088 ммоль) в ДМФА (0,49 мл) нагревали до 90 °C в течение ночи. Смесь упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде с 1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, упаривали и распределяли между ДХМ и насыщ. $NaHCO_3$. После разделения фаз и водной экстракции с помощью ДХМ объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и упаривали, получая указанный в заголовке продукт (2,9 мг, выход 8,5%). МС (apci) m/z = 465,3 (M+H).

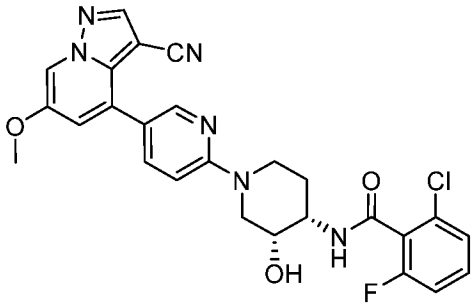
[003114] **Пример 717**



[003115] 2-хлор-N-((3R,4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин4-ил)-5-фторбензамид

[003116] Смесь 4-(6-((3R,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P159**, 0,025 г, 0,0686 ммоль), 2-хлор-5-фторбензойной кислоты (0,0180 г, 0,103 ммоль), HATU (0,0522 г, 0,137 ммоль) и основания Хунига (0,0358 мл, 0,206 ммоль) в ДМСО (0,686 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. В смесь добавляли ДХМ и воду. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде с 1% ТФК). К объединенным фракциям, содержащим продукт, добавляли ДХМ и насыщ. $NaHCO_3$. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке продукта (0,0198 г, выход 55,4%). МС (apci) m/z = 521,1 (M+H).

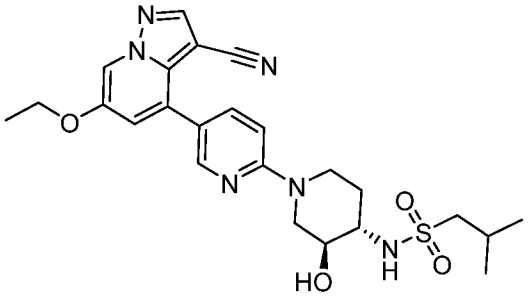
[003117] **Пример 718**



[003118] 2-хлор-N-((3R,4S)-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)-6-фторбензамид

[003119] Указанный в заголовке продукт получали в соответствии с процедурой, описанной в **Примере 717**, заменяя 2-хлор-5-фторбензойную кислоту на 2-хлор-6-фторбензойную кислоту.МС (apci) m/z = 521,1 (M+H).

[003120] **Пример 719**

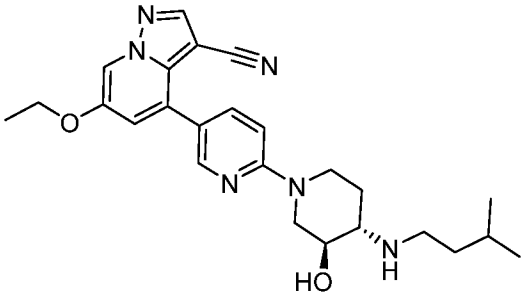


[003121] N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид

[003122] Раствор дигидрохлорид 4-(6-((3S,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**Пример 522, стадия 1**; 30,6 мг, 0,0678 ммоль) и 2-метилпропан-1-сульфонилхлорида (15,9 мг, 0,102 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (0,118 мл, 0,678 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре за 1 часРеакционную смесь добавляли хроматографией на силикагеле (30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке продукта.

[003123] (12,3 мг, выход 36,4%). МС (apci) m/z = 499,2, 521,2 (M+H, M+Na).

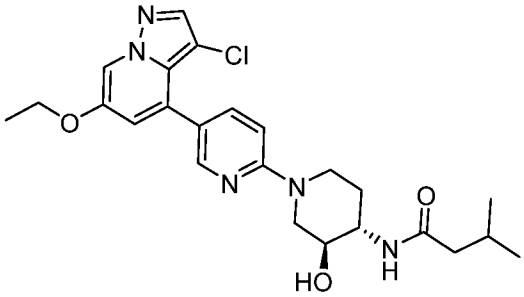
[003124] Пример 720



[003125] 6-этокси-4-(6-((3S,4S)-3-гидрокси-4-(изопентиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003126] Указанный в заголовке продукт получали в соответствии с процедурой, описанной в **примере 719**, заменяя 2-метилпропан-1-сульфонилхлорид на 1-бром-3-метилбутан. Неочищенное вещество сначала очищали хроматографией на силикагеле (0-25% MeOH в ДХМ), а затем препаративной ВЭЖХ (15-85% ACN в воде с 0,1% ТФК). Объединенные фракции, содержащие продукт, распределяли между нас. $NaHCO_3$ и смесью ДХМ/ИПС 4:1 и объединенные органические экстракты пропускали через фильтр с PS-сепаратором и упаривали с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (2,7 мг, выход 8%). МС (apci) m/z = 449,3 (M+H).

[003127] Пример 721



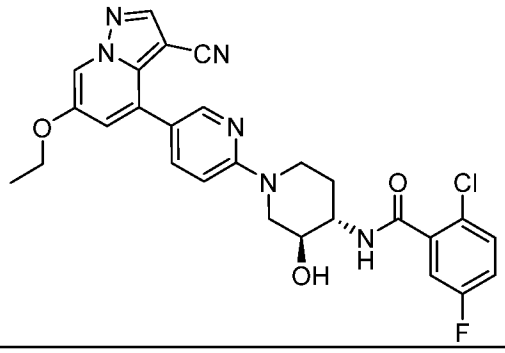
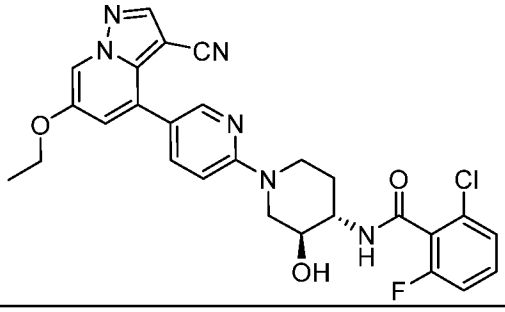
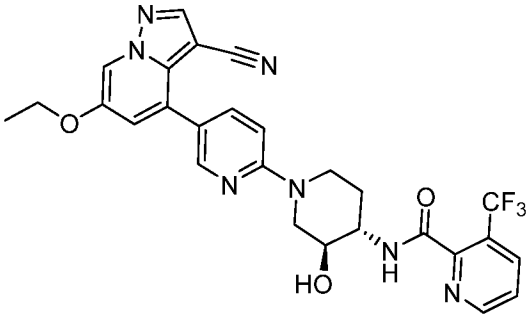
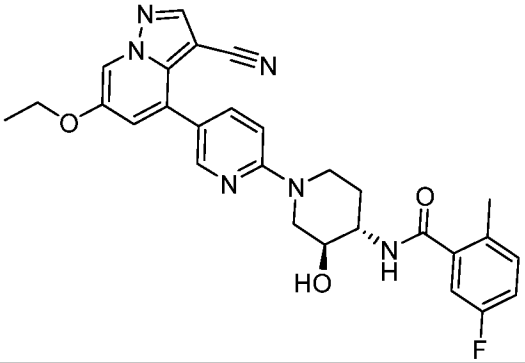
[003128] N-((3S,4S)-1-(5-(3-хлор-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

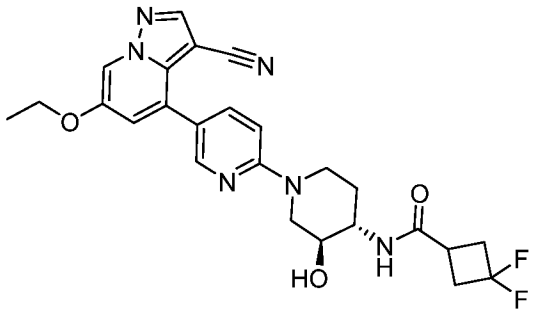
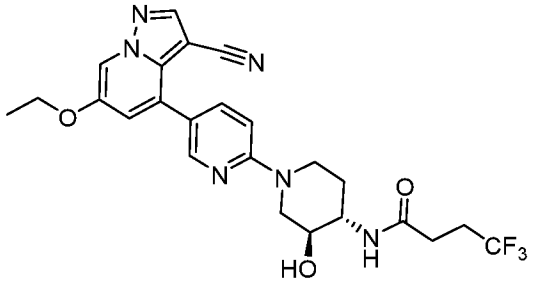
[003129] В раствор дигидрохлорид (3S,4S)-4-амино-1-(5-(3-хлор-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ола (**интермедиат P161**; 50 мг, 0,109 ммоль) в ДХМ (1 мл, 0,109 ммоль) добавляли DIEA (0,190 мл, 1,09 ммоль) и 3-метилбутаноилхлорид (19,6 мг, 0,163 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (14,6 мг, выход 28%). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[003130] Соединения из таблицы **X1** были получены с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 2 в синтезе N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло)[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида (**пример 522**), заменяя 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновую кислоту соответствующей карбоновой кислоты. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. Указанные в заголовке соединения выделяли после хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента.

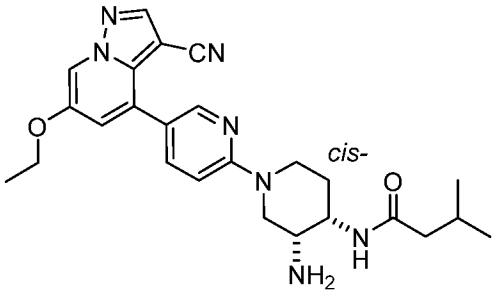
Таблица X1

№ Пример а	**Структура**	**Химическое название**	**МС (apci) m/z**

№ Пример а	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
722		2-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)-5-фторбензамид	535,2 (M+H)
723		2-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин 4-ил)-6-фторбензамид	535,1 (M+H)
724		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиколин амид	552,1 (M+H)
725		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид	515,2, 557,2 (M+H, M+Na)

№ Пример а	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
726		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид	497,2 (M+H)
727		N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-4,4,4-трифторбутанамид	503,1 (M+H)

[003131] Пример 728



[003132] N-((3R,4S)-3-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[003133] Стадия 1: Получение (3r,4r)-3-((трет-бутоксикарбонил) амино)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната.

Смесь трет-бутил((3r,4r)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата (**интермедиат Р158**, 0,0234 г, 0,0489 ммоль), метансульфонилхлорида (0,00454 мл, 0,0587 ммоль) и основания Хунига (0,0128 мл, 0,0733 ммоль) в ДХМ (0,489 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В смесь добавляли ДХМ и воду. Органические слои промывали

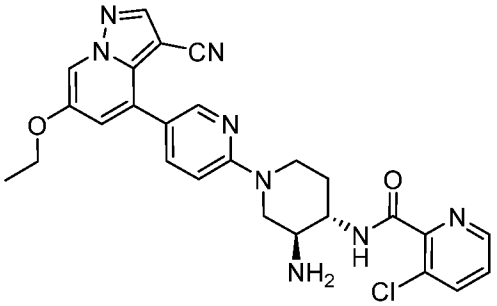
насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (0,025 г, выход 91,9%). МС (apci) m/z = 557,2 (M+H).

[003134] Стадия 2: Получение трет-бутил ((3r,4s)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата.(3R,4R)-3-((трет-бутоксикарбонил) амино)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат (0,025 г, 0,045 ммоль) и NaN_3 (0,0035 г, 0,054 ммоль) в ДМФА (0,45 мл) нагревали до 90 °C в течение ночи.В смесь добавляли ДХМ и воду. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (0,021 г, выход 93%). МС (apci) m/z = 504,2 (M+H).

[003135] Стадия 3: Получение трет-бутил ((3r, 4s)-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамата.Трет-бутил ((3r, 4s)-4-азидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)карбамат (0,021 г, 0,042 ммоль) и Pd/C перемешивали в MeOH в атмосфере H_2 в течение 4 часов. Затем смесь фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (0,017 г, 85% выход).МС (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[003136] Стадия 4: Получение N-((3r, 4r)-3-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ила)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида. Смесь трет-бутил ((3r, 4s)-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидина-3-ил)карбамата (0,017 г, 0,0356 ммоль), 3-метилбутановой кислоты (0,00545 г, 0,0534 ммоль), HATU (0,0271 г, 0,0712 ммоль) и основание Хунига (0,00806 мл, 0,0463 ммоль) в ДМСО (0,356 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В смесь добавляли ДХМ и воду. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и упаривали, а затем перемешивали в ДХМ (1 мл) и ТФК (1 мл) в течение 1 часа. Смесь упаривали, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN в воде с 1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и добавляли ДХМ и насыщ. $NaHCO_3$. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая указанный в заголовке продукт (0,0066 г, выход 40%). МС (apci) m/z = 462,2 (M+H).

[003137] Пример 729



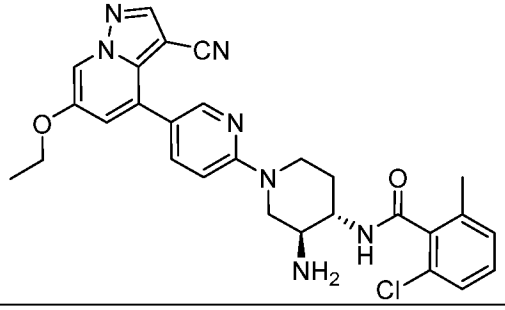
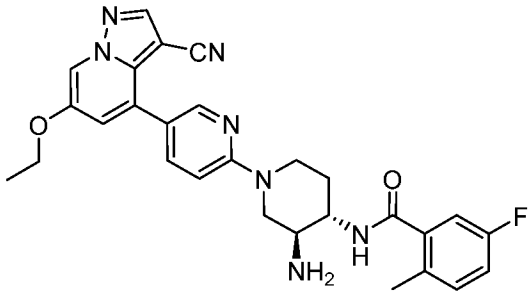
[003138] N-((3S,4S)-3-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-хлорпиколинамид

[003139] Смесь трет-бутил ((3S,4S)-4-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидина-3-ил)карбамата (**интермедиат P162**; 0,026 г, 0,0544 ммоль), 3-хлорпиколиновой кислоты (0,00944 г, 0,0599 ммоль), HATU (0,0414 г, 0,109 ммоль) и основания Хунига (0,0123 мл, 0,0708 ммоль) в ДМСО (0,544 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В смесь добавляли ДХМ и воду. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Сконцентрированное вещество перемешивали в ДХМ (1 мл) и ТФК (1 мл) в течение 1 часа, затем упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в воде с 1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между ДХМ и насыщенным $NaHCO_3$. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке продукта (0,008 г, выход 28,4%). МС (apci) m/z = 517,2 (M+H).

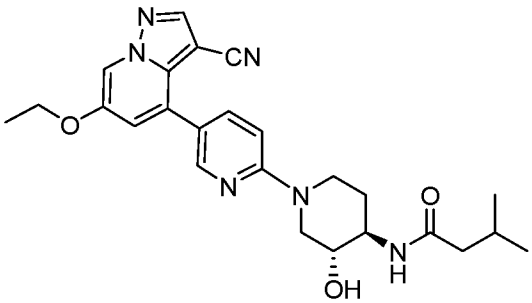
[003140] Соединения из таблицы **X2** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в **примере 729**, заменяя 3-хлорпиколиновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительность реакции корректировали соответственно. Указанные в заголовке соединения выделяли после хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента.

Таблица X2

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z

№ Пример а	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
730		N-((3S,4S)-3-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-хлор-6-метилбензамид	530,2 (M+H)
731		N-((3S,4S)-3-амино-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамид	514,2 (M+H).

[003141] Пример 732



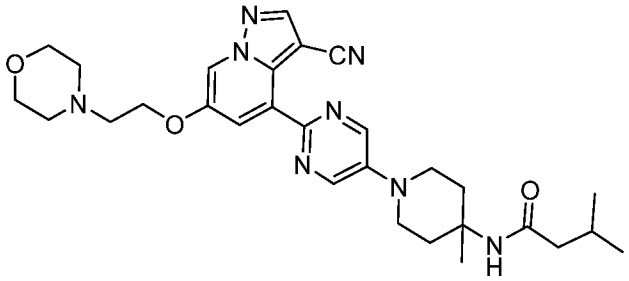
[003142] N-((3R,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[003143] Стадия 1: Получение 4-(6-((3R,4R)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К раствору трет-бутил ((3R,4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата (**пример 512**; 110 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (2 мл) и добавляли ТФК (1 мл). После 90-минутного перемешивания реакционную смесь упаривали, растворяли в минимальном количестве MeOH и пропускали через фильтр со смолой P1-HCO3. Удаление растворителя при пониженном давлении давало указанное в заголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, предполагая количественный выход.МС (apci) m/z = 379,2

(M+H).

[003144] Стадия 2: Получение N -((3R, 4R)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида. Смесь 4-(6-((3R,4R)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (24 мг, 0,0634 ммоль), 3-метилбутановой кислоты (0,01 мл, 0,063 ммоль), ДХМ (0,6 мл), DIEA (0,066 мл, 0,38 ммоль) и HATU (29 мг, 0,076 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой (по 10 мл каждого). Органический слой упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в воде с 1% ТФК) с получением указанного в заголовке продукта (2 мг, выход 6%). МС (apci) m/z=463,2 (M+H).

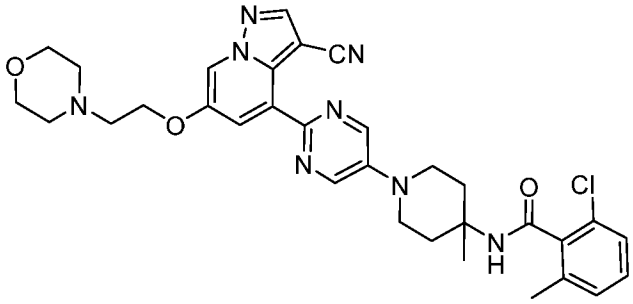
[003145] Пример 733



[003146] N-(1-(2-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиримидин-5-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)- 3-метилбутанамид

[003147] К раствору 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**P163**, 4 мг, 0,00865 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) добавляли 3-метилбутановую кислоту (0,001 мл, 0,013 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,009 мл, 0,052 ммоль) и HATU (4,3 мг, 0,0112 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь распределяли между ДХМ и насыщенным $NaHCO_3$. После разделения фаз водный слой экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяли и упаривали. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрила в воде с 1% ТФК) с получением указанного в заголовке продукта (1,7 мг, 36%). МС (apci) m/z = 547,3 (M+H).

[003148] Пример 734

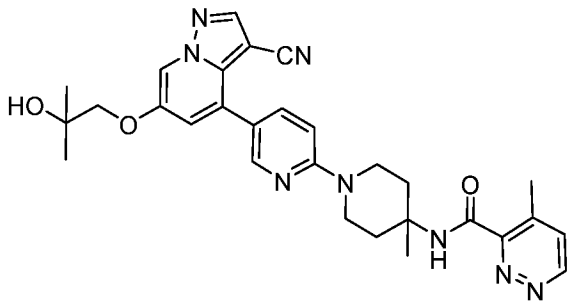
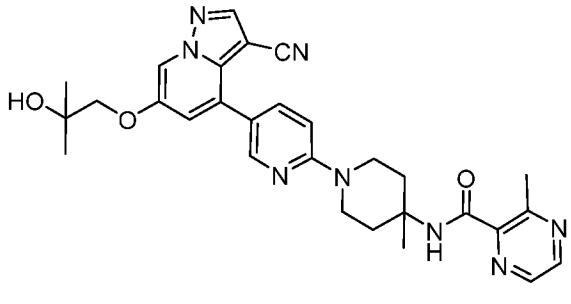


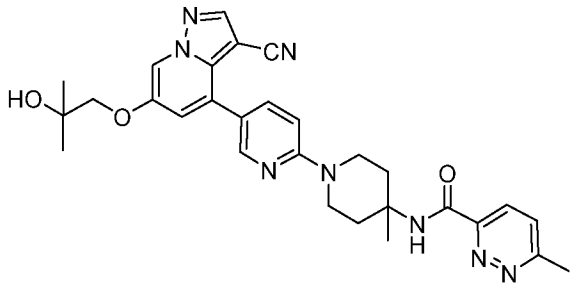
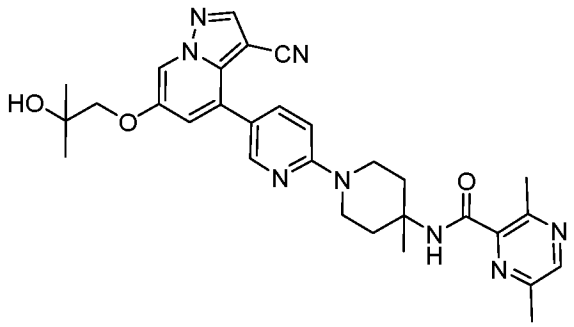
[003149] 2-хлор-N-(1-(2-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиримидин-5-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид

[003150] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в **примере 733**, заменяя 3-метилбутановую кислоту 2-хлор-6-метилбензойную кислоту. МС (apci) m/z = 615,2 (M+H).

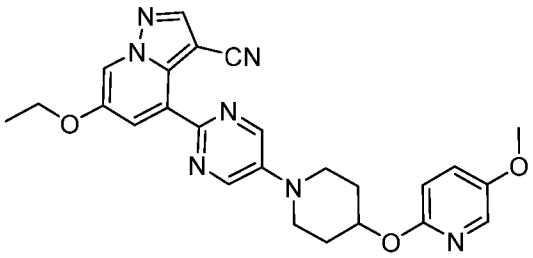
[003151] Соединения из **таблицы X3** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в **Примере 88**, заменяя 3,6-диметилпиколиновую кислоту на соответствующую карбоновую кислоту.

Таблица X3

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
735		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-4-метилпиридазина-3-карбоксамид	541,2 (M+H).
736		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-	541,2 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		метилпиразин-2-карбоксамид	
737		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилпиридазин-3-карбоксамид	541,2 (M+H)
738		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3,6-диметилпиразин-2-карбоксамид	555,3 (M+H)

[003152] Пример 739



[003153] 6-этокси-4-(5-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003154] Стадия 1: Получение 4-(5-бромпиримидин-2-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. К (3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)бороновой кислоте (**интермедиат P110**,

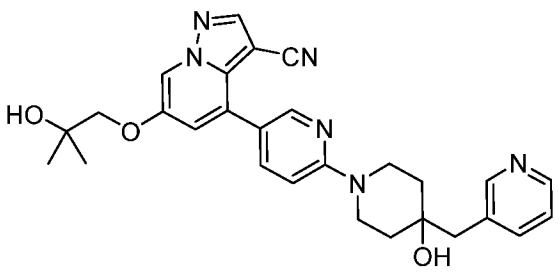
190 мг, 0,61 ммоль) и 5-бром-2-йодпиримидина (225 мг, 0,789 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли XPhos (58 мг, 0,121 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (3,3 мг, 0,03 ммоль) и K_3PO_4 (2 М водн., 0,9 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и нагревали при 85 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли в 1:1 ДХМ:вода (30 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали ДХМ (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc/смесь изомеров гексана), получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 14%).

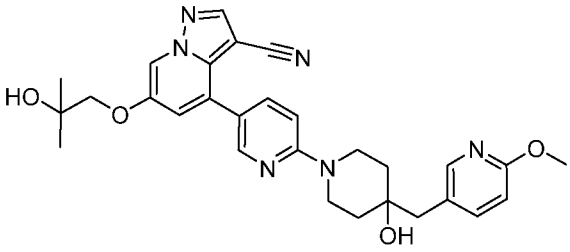
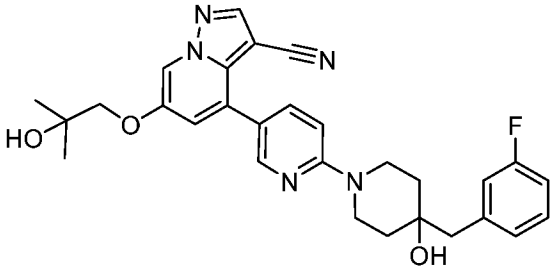
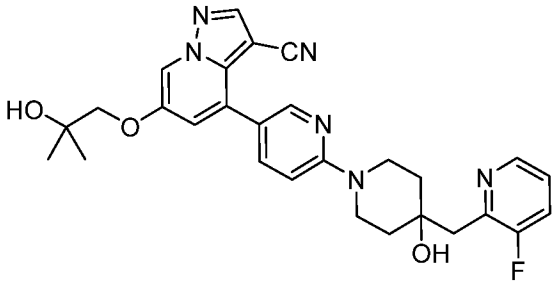
[003155] Стадия 2: Получение 6-этокси-4-(5-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина-3-карбонитрила.

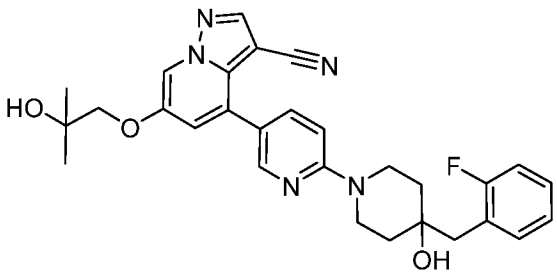
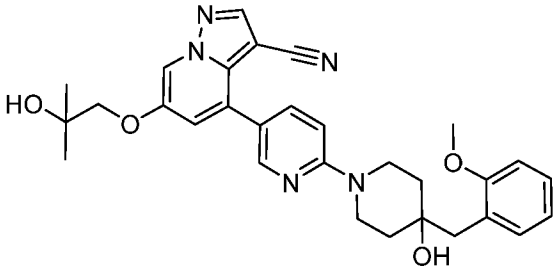
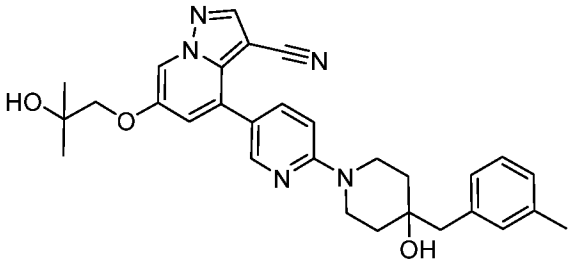
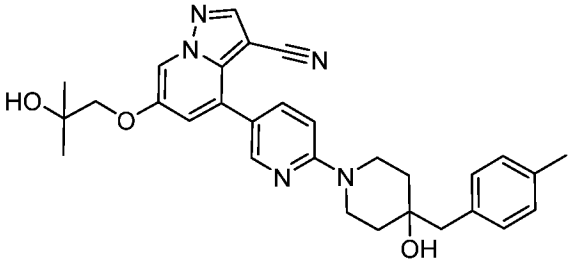
Смесь 4-(5-бромпиримидин-2-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (30 мг, 0,087 ммоль), 5-метокси-2-(пиперидин-4-илокси)пиридина (37 мг, 0,18 ммоль), Cs_2CO_3 (57 мг, 0,17 ммоль), XPhos (4 мг, 0,0087 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (4 мг, 0,0044 ммоль) в диоксане (0,44 мл) продували аргоном и перемешивали при 90 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли в 1:1 ДХМ:вода (20 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали ДХМ (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали препаративной ТСХ (10% MeOH в ДХМ), получая указанный в заголовке продукт (1,4 мг, 3%). МС (apci) m/z = 472,2 (M+H).

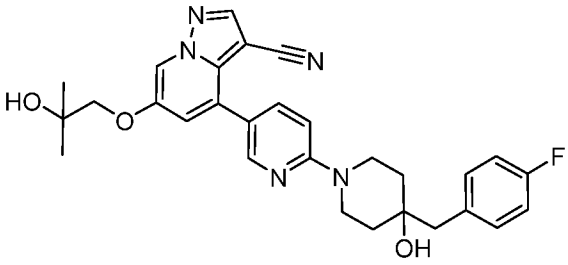
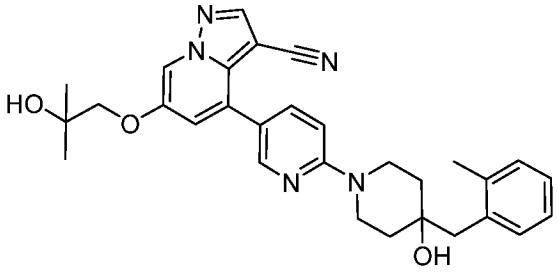
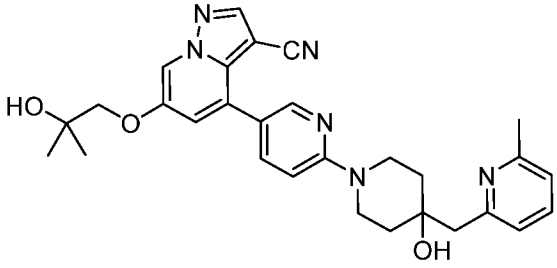
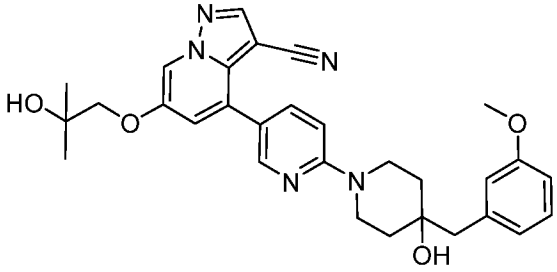
[003156] Соединения из таблицы **X4** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в **Примере 706**, заменяя гидрохлорид 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ола соответствующим интермедиатом пиперидином.

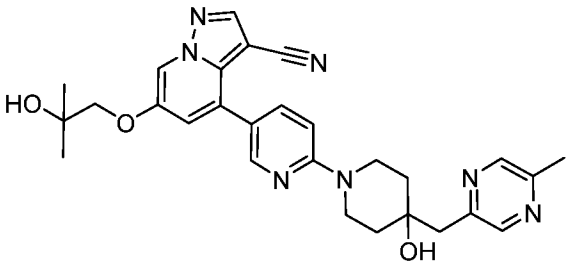
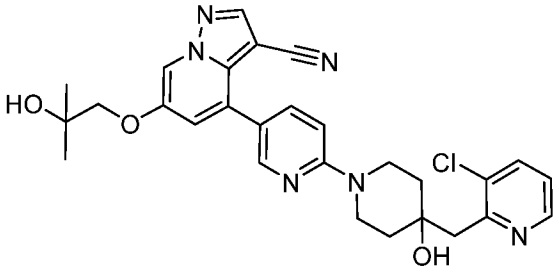
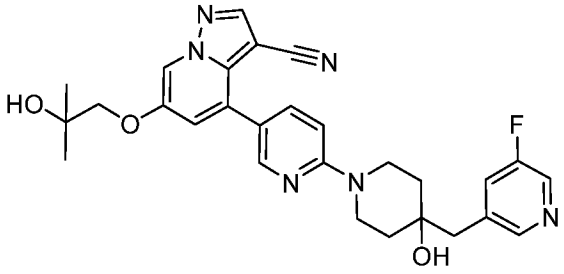
Таблица X4

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z	**Интермедиат**
740		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-3-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-	499,2 (M+H).	Гидрохлорид (пиридин-3-илметил)пипери 4-ол (коммерчески доступный)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z	Интермедиат
		а]пиридин-3-карбонитрил		
741		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	529,2 (M+H)	**R66**
742		4-(6-(4-(3-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	516,2 (M+H)	**R67**
743		4-(6-(4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	517,2 (M+H).	**R68**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z	Интермедиат
744		4-(6-(4-(2-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин 3-карбонитрил	516,3 (M+H)	**R55**
745		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(2-метоксибензил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	528,3 (M+H)	**R56**
746		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(3-метилбензил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	512,3 (M+H)	**R62**
747		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(4-метилбензил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-	512,2 (M+H)	**R63**

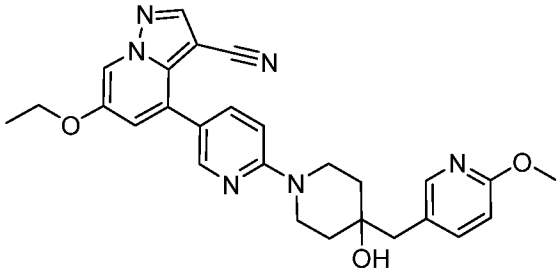
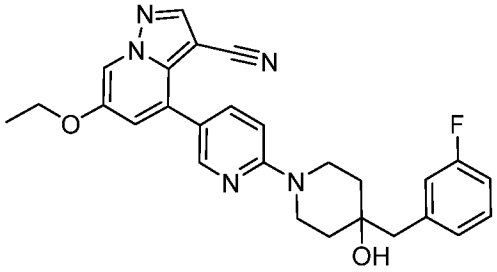
Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z	Интермедиат
		карбонитрил		
748		4-(6-(4-(4-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин3-карбонитрил	516,2 (M+H)	**R57**
749		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(2-метилбензил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	512,3 (M+H)	**R64**
750		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	513,2 (M+H)	**R58**
751		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(3-метоксибензил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-	528,3 (M+H)	**R59**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z	Интермедиат
		ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		
752		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-((5-метилпиразин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	514,3 (M+H)	**R65**
753		4-(6-(4-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	533,2 (M+H)	**R60**
754		4-(6-(4-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	517,3 (M+H) .	**R61**

[003157] Соединения из таблицы **X5** были получены с использованием способа,

аналогичного описанному в **примере 325,** заменяя 4-бензилпиперидин-4-ол соответствующим промежуточным соединением пиперидина.

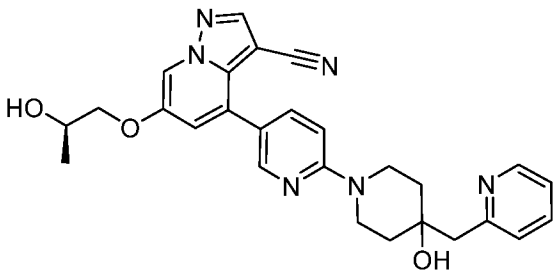
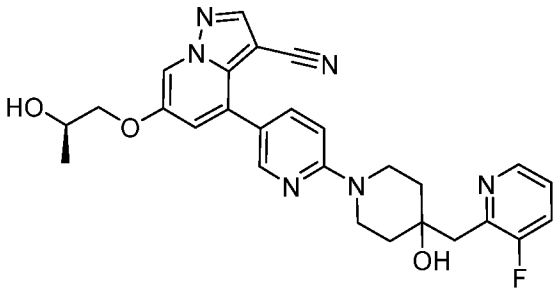
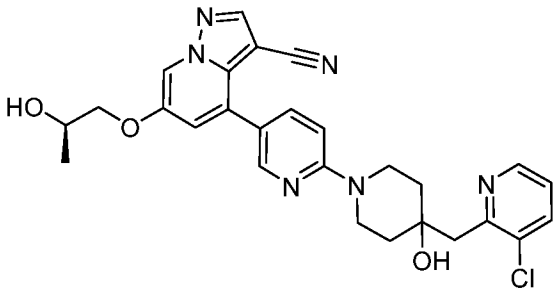
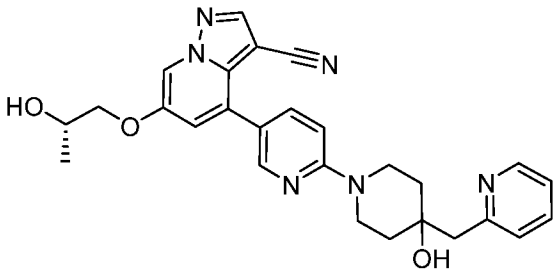
Таблица X5

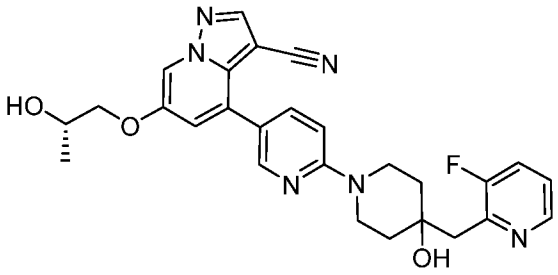
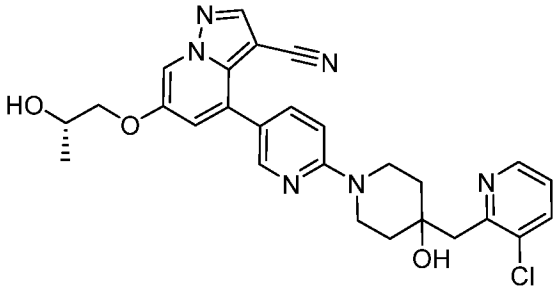
Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**	**Интермедиат**
755		6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	485,2 (M+H)	**R66**
756		6-этокси-4-(6-(4-(3-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	472,2 (M+H)	**R67**

[003158] Соединения из таблицы **X6** были получены в соответствии с методикой, описанной в **примере 415**, путем приведения в контакт либо **промежуточного соединения P80** (способ A), либо **промежуточного соединения P165** (способ B) с соответствующим промежуточным соединением пиперидина.

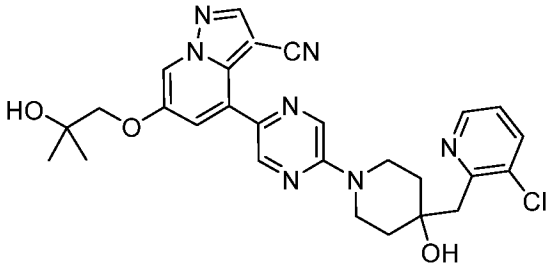
Таблица X6

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	**МС (m/z)**	**Интермедиат (Способ)**

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)	Интермедиат (Способ)
757		(R)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	485,3 (M+H)	Гидрохлорид 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ол (Коммерчески доступный) (Способ А)
758		(R)-4-(6-(4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	503,2 (M+H)	**R68** (Способ А)
759		(R)-4-(6-(4-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	519,1 (M+H)	**R60** (Способ А)
760		(S)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	485,2 (M+H)	Гидрохлорид 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ол (Коммерчески доступный) (Способ Б)

Пример №	Структура	Химическое название	МС (m/z)	Интермедиат (Способ)
761		(S)-4-(6-(4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	503,2 (M+H)	**R68** (способ B)
762		(S)-4-(6-(4-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	519,2 (M+H)	**R60** (способ B)

[003159] **Пример 763**

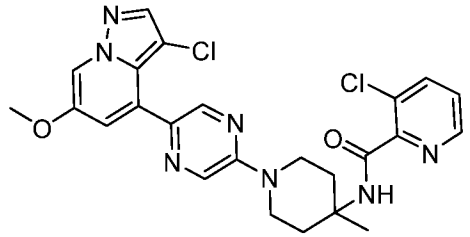


[003160] 4-(5-(4-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003161] В сосуд высокого давления загружали 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**P166** 76,0 мг, 0,213 ммоль), 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол (**R69**, 65,6 мг, 0,193 ммоль) и K_3PO_4 (123 мг, 0,580 ммоль), затем 1,4-диоксан (1,5 мл) и воду (0,2 мл). Реакционную смесь продували N_2 в течение 10 минут,

после чего вводили $Pd_2(dba)_3$ (8,85 мг, 0,00967 ммоль) и XPhos (18,4 мг, 0,0387 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 в течение дополнительных 3 минут, а затем герметизировали и нагревали до 100 °C в течение 3 дней до достижения ~ 79% превращения (ЖХМС). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 60/40 ACN:H_2O с 2% ТФК и фильтровали через Pall Acrodisc для удаления твердых веществ. Фильтрат упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (40-60% ACN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции, содержащие продукт, упаривали и остаток растворяли в MeOH и фильтровали через смолу MP-HCO_3. Фильтрат упаривали с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого порошка (2,0 мг, 1,9%). МС (apci) m/z = 534,2 (M+H).

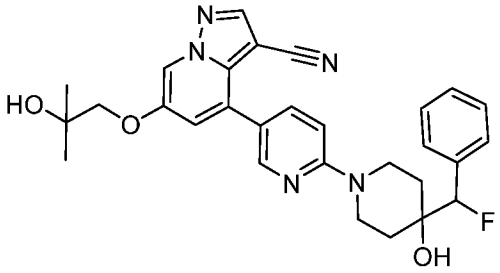
[003162] Пример 764



[003163] 3-хлор-N-(1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[003164] К смеси 3-хлорпиколиновой кислоты (23 мг, 0,14 ммоль) и HATU (37 мг, 0,097 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) добавляли DIEA (84 мкл, 0,48 ммоль). После 30-минутного перемешивания при комнатной температуре одной порцией добавляли 1-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин (**интермедиат P175**, 29 мг, 0,078 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды, затем распределяли между насыщ. NH_4Cl и ДХМ. После разделения фаз органический слой упаривали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке продукта (20 мг, 50%). МС (apci) m/z = 512,2 (M+H).

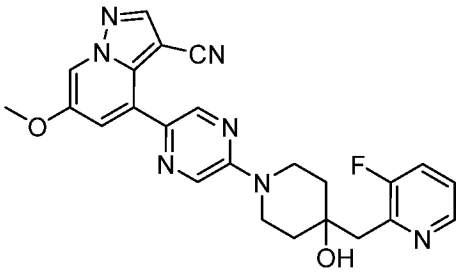
[003165] Пример 765



[003166] 4-(6-(4-(фтор (фенил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003167] К раствору бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октана (115 мг, 0,325 ммоль) и V_2O_3 (2,87 мг, 0,0192 ммоль) в CH_3CN (2 мл) добавляли 4-(6-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**пример 27**, 95,3 мг, 0,192 ммоль). Реакционную смесь замораживали при -78 °C и продували воздухом. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После разбавления реакционной смеси H_2O смесь экстрагировали EtOAc (3 ×). Объединенные органические экстракты упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (20-80% ACN в H_2O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции, содержащие продукт, упаривали, растворяли в минимальном количестве MeOH и пропускали через смолу PL-HCO3. Фильтрат упаривали, получая указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (4,2 мг, 4%). МС (apci) m/z = 516,2 (M+H).

[003168] Пример 766



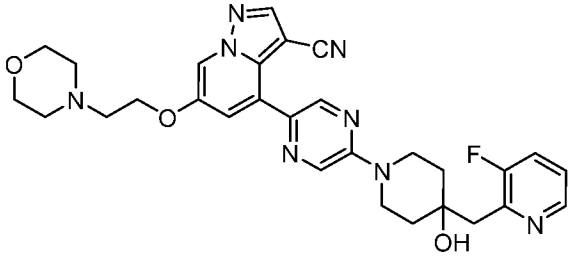
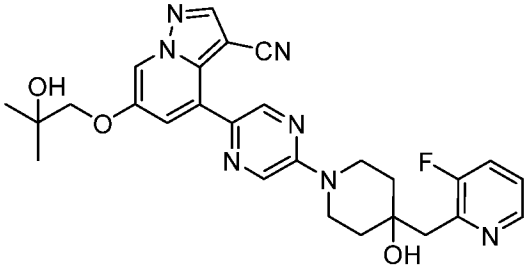
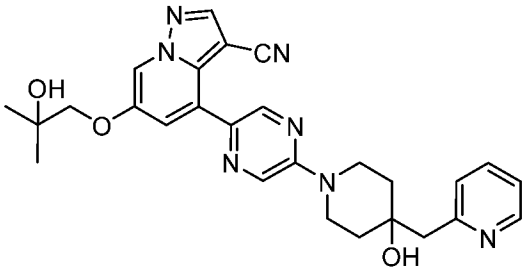
[003169] 4-(5-(4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003170] К 6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P168**, 126 мг, 0,211 ммоль) и 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ола (**интермедиат R70**, В 68 мг, 0,211 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли XPhos (20 мг, 0,04 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (10 мг, 0,011 ммоль) и K_3PO_4 (2 М водн., 0,3 мл, 0,3 ммоль). Смесь продували аргоном и нагревали до 90

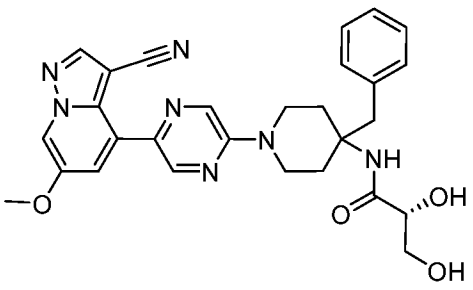
°C в течение 17 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между 1:1 ДХМ/вода (30 мл). После разделения фаз органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия и упаривали. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (от 5 до 95% ацетонитрила в воде с 1% ТФК) с получением указанного в заголовке продукта (3,4 мг, 2,8%). МС (apci) m/z = 460,2 (M+H).

[003171] Соединения из таблицы **X7** были получены в соответствии с методикой, описанной в **примере 766**, сочетая подходящие борсодержащие и галогенсодержащих интермедиатов

Таблица X7

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z	Промежуточные реагенты
767		4-(5-(4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	559,2 (M+H)	**P12 иR70**
768		4-(5-(4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	518,2 (M+H) .	**P166 и R70**
769		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(5-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H)	**P166 и R71**

[003172] Пример 770

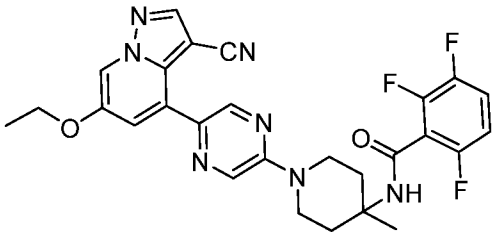


[003173] (R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)- 2,3-дигидроксипропанамид

[003174] Стадия 1: Получение 4-(5-(4-амино-4-бензилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Указанное в заголовке соединение (62,7 мг, 53%) получали таким же способом, который описан в **примере 766**, заменяя 1-(5-хлорпиразин-2-ил)-4-((3-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол на 4-бензил-1-(5-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-амин (**интермедиат R72**). ЖХМС m/z = 440,2 (M+H).

[003175] Стадия 2: Получение (R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)пиперидин 4-ил)-2,3-дигидроксипропанамида. К смеси гемикальциевой соли D-глицериновой кислоты (5,79 мг, 0,0396 ммоль) и HATU в DMA добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (9,19 мкл, 0,0528 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа 4-(5-(4-амино-4-бензилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (11,6 мг (0,0264 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой (3x) и насыщенным раствором хлорида натрия (1x), затем упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% MeCN/H_2O/0,2% ТФК). Объединенные фракции, содержащие продукт, упаривали, затем собирали насыщ. $NaHCO_3$ и смесью ДХМ/ИПС 4:1. Органический слой отделяли и упаривали с получением указанного в заголовке продукта (4 мг, 27%). МС (apci) m/z = 528,2 (M+H).

[003176] **Пример 771**



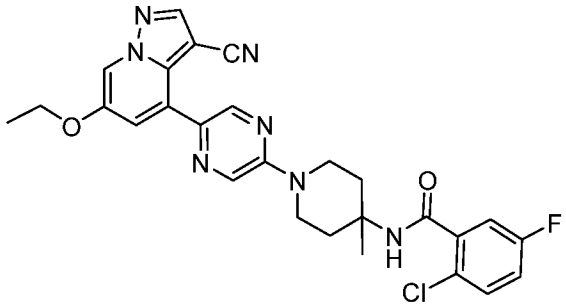
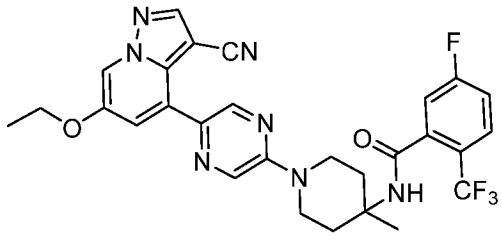
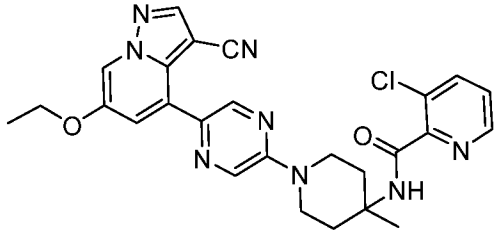
[003177] N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2,3,6 -трифторбензамид

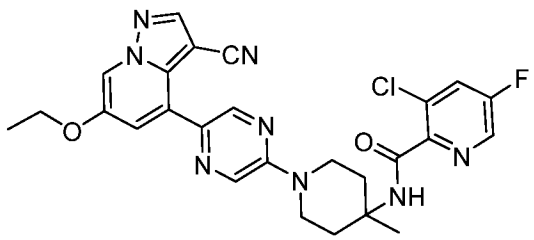
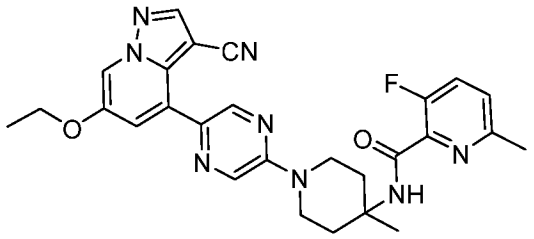
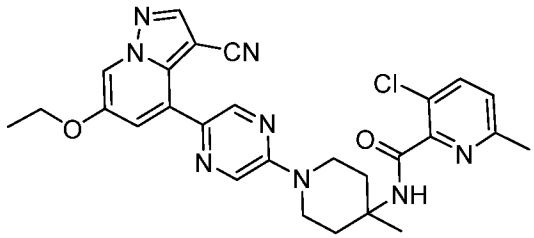
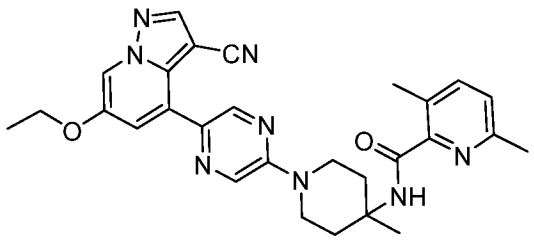
[003178] К смеси 2,3,6-трифторбензойной кислоты (22 мг, 0,12 ммоль) и HATU (31 мг, 0,083 ммоль) в ДХМ (2,1 мл) добавляли DIEA (72 мкл, 0,41 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при к.т. с последующим добавлением бис(2,2,2-трифторацетат)4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-

карбонитрила (**интермедиат P172**; 25 мг, 0,041 ммоль) одной порцией. После перемешивания в течение еще 2 ч реакционную смесь разбавляли насыщ. NH_4Cl (2 мл) и пропускали через фильтр с разделителем фаз. Органический фильтрат очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 77%). МС (apci) m/z = 536,1 (M+H).

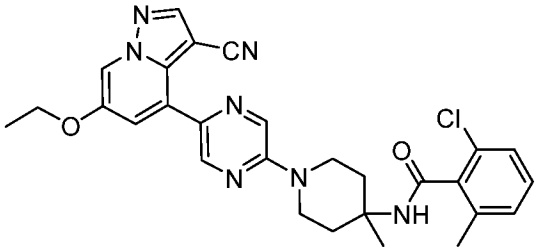
[003179] Соединения из таблицы **X8** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в **примере 771**, заменяя 2,3,6-трифторбензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой.

Таблица X8

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
772		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамид	534,2 (M+H)
773		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-(трифторметил)бензамид	568,2 (M+H)
774		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-	517,1 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
		ил)пиколинамид	
775		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид	535,1 (M+H)
776		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3-фтор-6-метилпиколинамид	515,2 (M+H)
777		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилпиколинамид	531,2, 553,2 (M+H, M+Na)
778		N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-3,6-диметилпиколинамид	511,2 (M+H)

[003180] Пример 779

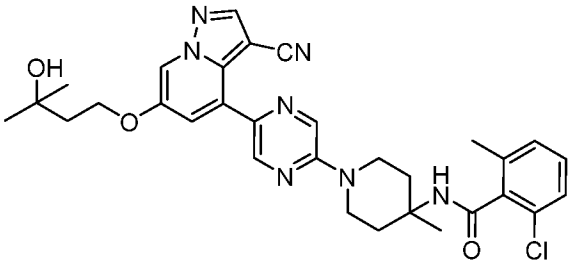
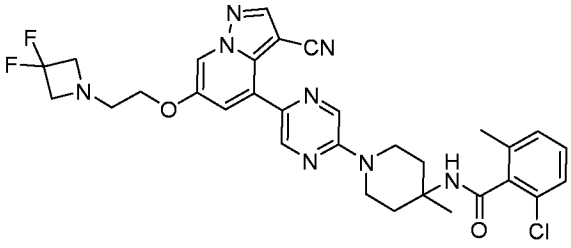
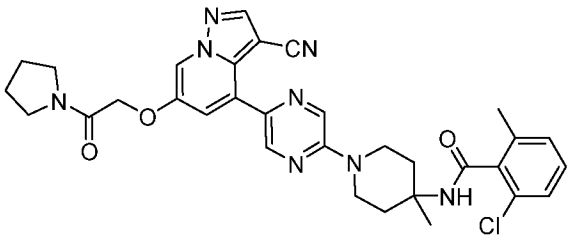
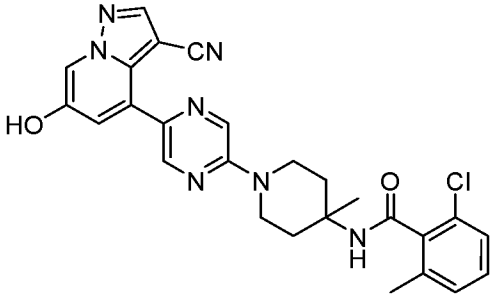


[003181] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6 метилбензамид

[003182] В 15-мл пробирку под давлением загружали 4-бром-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат P5**; 15 мг, 0,056 ммоль) и диоксан (0,5 мл) с образованием суспензии, а затем добавляли воду (0,15 мл), Cs_2CO_3 (55 мг, 0,17 ммоль) и 2-хлор-6-метил-N-(4-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)бензамид (**интермедиат R49**; 37 мг, 0,056 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 5 минут перед добавлением XPHOS (11 мг, 0,023 ммоль) и Pd_2dba_3 (5,2 мг, 0,0056 ммоль) с последующим дополнительным пропусканием в течение 5 минут N_2 до завершения реакции и нагревали при 80 °C в течение 17 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 10 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали сначала препаративной ВЭЖХ (5-95% $MeCN/H_2O$ с 0,2% ТФК), а затем хроматографией на силикагеле (0-100% ацетон/смесь изомеров гексана) с получением указанного в заголовке продукта (2,1 мг, 7%), МС (apci) m/z = 530,2 (M+H).

[003183] Соединения из таблицы **X9** были получены в соответствии с методикой, описанной в **примере 779**, заменяя 4-бром-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил соответствующим промежуточным бромидом.

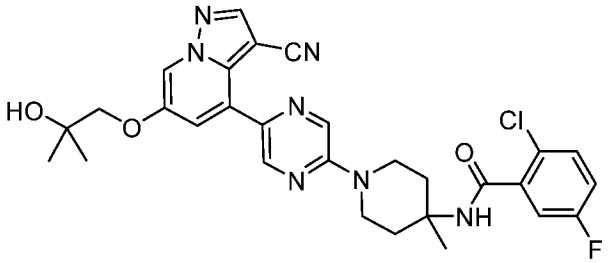
Таблица X9

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z	**Интермедиат Бромид**
780 *		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(3-гидрокси-3-метилбутокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид	588,2 (M+H)	**P169**
781		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид	621,2 (M+H)	**P170**
782		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилбензамид	613,2 (M+H)	**P171**
783		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6	502,1 (M+H).	**P1**

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z	Интермедиат Бромид
		метилбензамид		

* Примечание: защитная группа TBS удаляли во время препаративной очистки ВЭЖХ (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК).

[003184] Пример 784

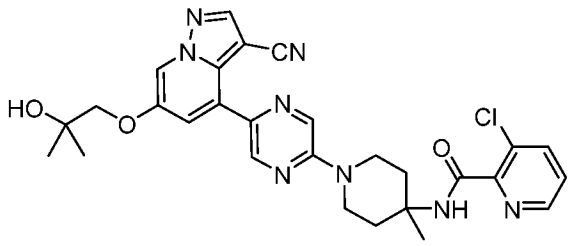
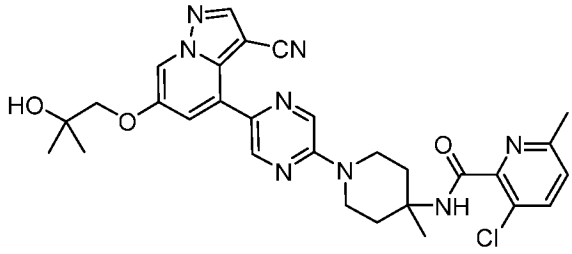
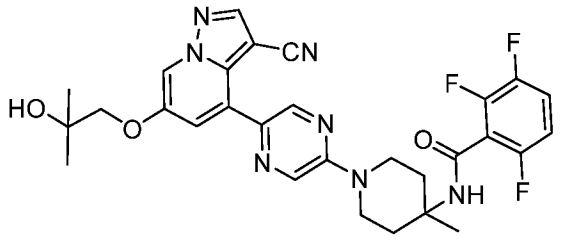
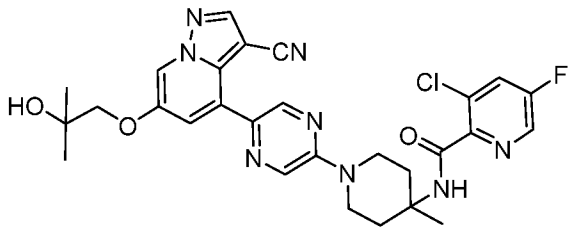


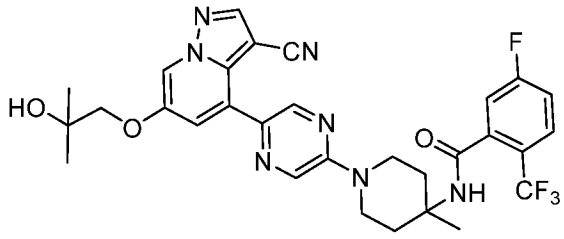
[003185] 2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамид

[003186] К суспензии дигидрохлорид 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P173**; 10 мг, 0,020 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) добавляли 2-хлор-5-фторбензойную кислоту (4,2 мг, 0,024 ммоль), DIEA (14 мкл, 0,081 ммоль) и HATU (12 мг, 0,030 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, затем разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл) и объединенные органические фазы упаривали. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% MeCN/H_2O с 0,1% ТФК). Объединенные фракции, содержащие продукт, разбавляли насыщ. $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (1,2 мг, 10%). МС (apci) m/z = 578,2 (M+H).

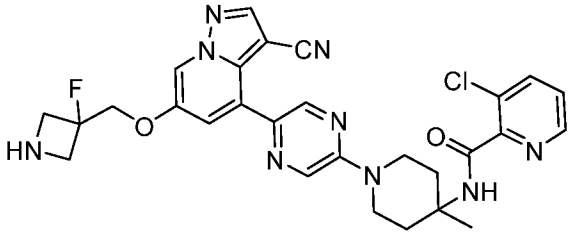
[003187] Соединения из таблицы **X10** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в **примере 784**, заменяя 2-хлор-5-фторбензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой.

Таблица X10

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
785		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)пиколинамид	561,2, 583,2 (M+H, M+Na)
786		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-6-метилпиколинамид	575,2, 597,2 (M+H, M+Na)
787		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2,3,6-трифторбензамид	580,2 (M+H)
788		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4 метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид	579,2 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
789		N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-(трифторметил)бензамид	612,2, 634,2 (M+H, M+Na)

[003188] Пример 790



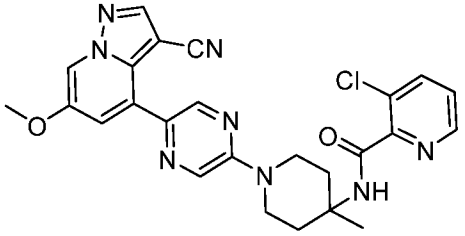
[003189] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[003190] Стадия 1: Получение трет-бутил 3-(((4-(5-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата. В смесь 3-хлорпиколиновой кислоты (24 мг, 0,15 ммоль) и HATU (38 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли DIEA (88 мкл, 0,50 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре до добавления одной порцией трет-бутил-3-(((4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (**интермедиат P153**; 27 мг, 0,050 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором $NH_4Cl_{(водн.)}$ (2 мл) и пропускали через фильтр с разделителем фаз. Фильтрат очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, количественный выход). ЖХМС m/z = 676,2 (M+H).

[003191] Стадия 2: Получение (R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)пиперидин 4-ил)-2,3-

дигидроксипропанамида. В раствор трет-бутил 3-(((4-(5-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (34 мг, 0,050 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH) с получением указанного в заголовке продукта (12 мг, 41%). МС (apci) m/z = 576,2 (M+H).

[003192] Пример 791

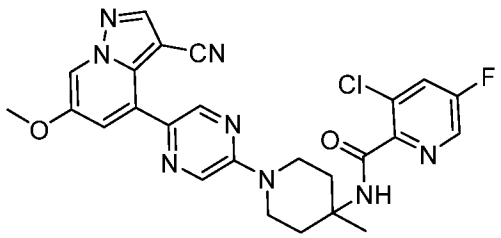
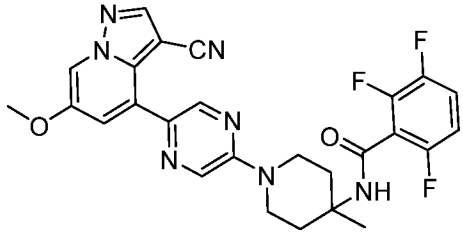
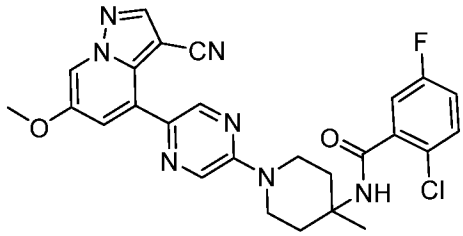
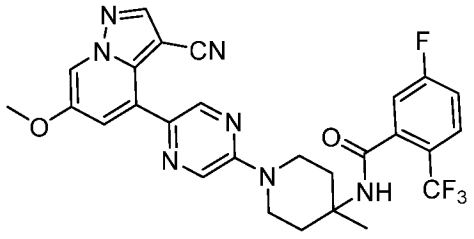


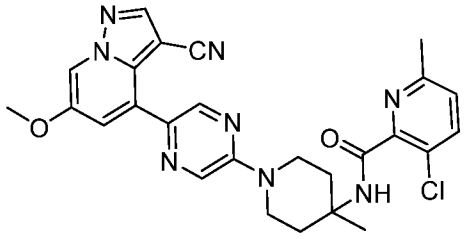
[003193] 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[003194] К смеси 3-хлорпиколиновой кислоты (15 мг, 0,096 ммоль) и HATU (24 мг, 0,064 ммоль) в ДХМ (1,6 мл) добавляли DIEA (56 мкл, 0,32 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут перед добавлением одной порцией бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P174** 20 мг, 0,032 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем разбавляли насыщенным раствором $NH_4Cl_{(водн.)}$ (2 мл) и пропускали через фильтр с разделителем фаз. Органический фильтрат очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (14 мг, 87%). МС (apci) m/z = 503,2 (M+H).

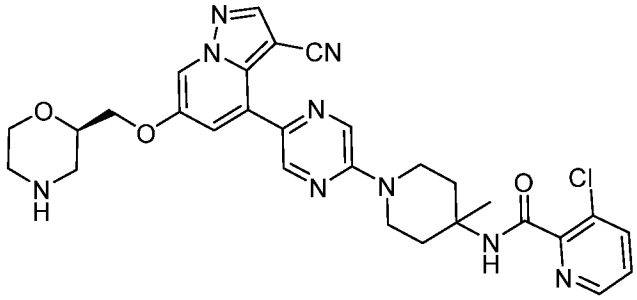
[003195] Соединения из таблицы **X11** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в **примере 791** заменяя 3-хлорпиколиновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой.

Таблица X11

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
792		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид	521,1 (M+H)
793		N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-2,3,6 -трифторбензамид	522,1 (M+H)
794		2-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторбензамид	520,1 (M+H)
795		N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-(трифторметил)бензамид	554,2 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
796		3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-6-метилпиколинамид	517,2 (M+H)

[003196] Пример 797



[003197] (R)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

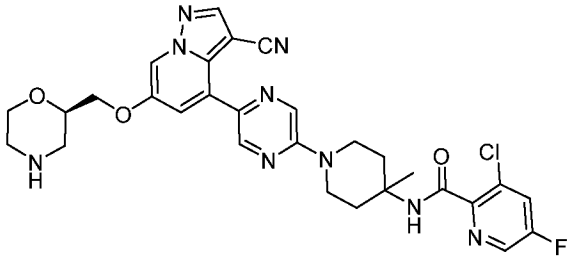
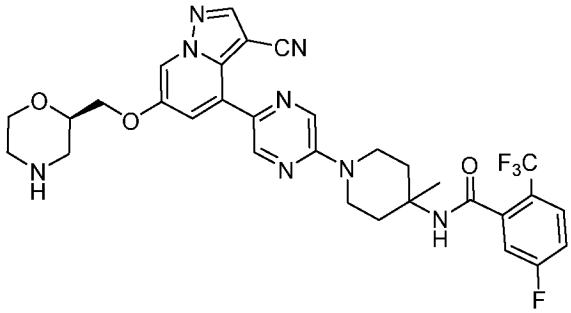
[003198] Стадия 1: Получение трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-(3-хлорпиколинамино)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксамида. Указанное в заголовке соединение (30 мг, 67%) получали в соответствии с методикой, описанной в **примере 791,** заменяя бис (2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила на трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин -6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (**интермедиат P176**). ЖХМС m/z = 688,2 (M+H).

[003199] Стадия 2: Получение (R)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида. К раствору трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-(3-хлорпиколинамидо)-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил) морфолин-4-карбоксилата (30,2 мг, 0,044 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1 мл), затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем упаривали и

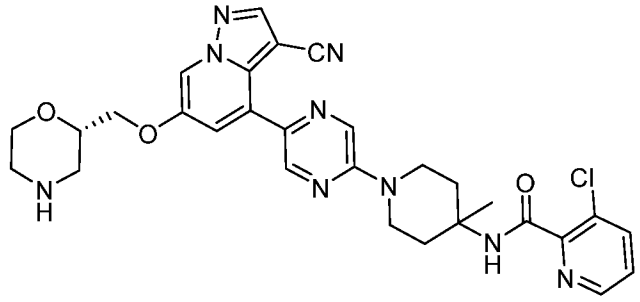
перерастворяли в смеси ДХМ/ИПС 4:1. Смесь промывали насыщ. $NaHCO_3$, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая указанный в заголовке продукт (21,5 мг, выход 83%). МС (apci) m/z = 588,3 (M+H).

[003200] Соединения из таблицы **X12** были получены с использованием способа, аналогичного описанному в **примере 797**, заменяя 3-хлорпиколиновую кислоту соответствующей карбоновой кислотой на стадии 1.

Таблица X12

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
798		(R)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторпиколинамид	606,2 (M+H)
799		(R)-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-(трифторметил)бензамид	639,2 (M+H)

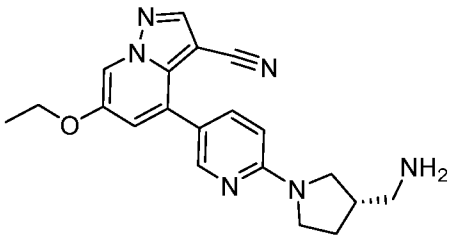
[003201] Пример 800



[003202] (S)-3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-(морфолин-2-илметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид

[003203] Указанное в заголовке соединение (50 мг, 74%) получали в соответствии с методикой, описанной в **примере 797**, заменяя трет-бутил (R)-2-(((4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат на трет-бутил(S)-2-(((4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-3-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (**интермедиат 177**).ЖХМС m/z = 688,2 (M+H).

[003204] **Пример 801**



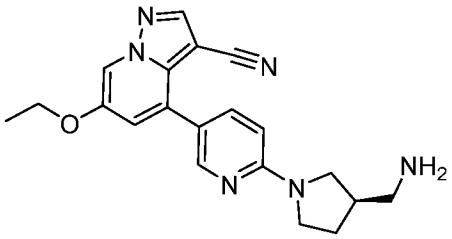
[003205] (S)-4-(6-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003206] Стадия 1: Получение трет-бутил(S)-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метилил)карбамата. В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**интермедиат P6**, 50,7 мг, 0,180 ммоль) и трет-бутил (R)-(пирролидин-3-илметил)карбамата (54,0 мг, 0,269 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) добавляли DIEA (0,157 мл, 0,898 ммоль) и перемешивали при 115 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли H_2O и фильтровали. Твердое вещество промывали водой, а затем сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (83 мг, выход 99%). ЖХМС m/z = 463,2 (M+H).

[003207] Стадия 2: Получение (S)-4-(6-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-

6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила.В раствор трет-бутил(S)-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (83 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли конц. HCl (0,029 мл, 0,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали, затем растворяли в смеси ДХМ/ИПС 4:1 и нейтрализовали насыщ. $NaHCO_3$. Органический слой пропускали через фильтр с разделителем фаз и упаривали, получая указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества (8,9 мг, 13%). МС (apci) m/z = 363,2 (M+H).

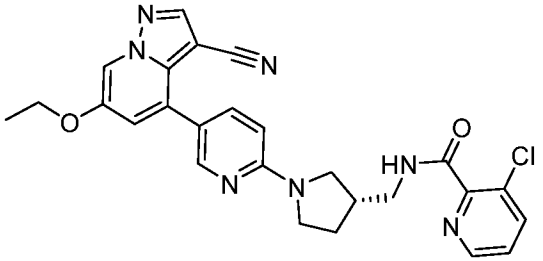
[003208] Пример 802



[003209] (R)-4-(6-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[003210] Указанное в заголовке соединение (12 мг, 18%) получали в соответствии с методикой, описанной в **примере 801,** заменяя трет-бутил (R)-(пирролидин-3-илметил)карбамат на трет-бутил(S)-(пирролидин-3-илметил)карбамат на стадии 1.ЖХМС m/z = 363,2 (M+H).

[003211] Пример 803

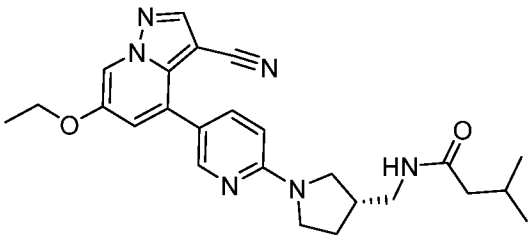
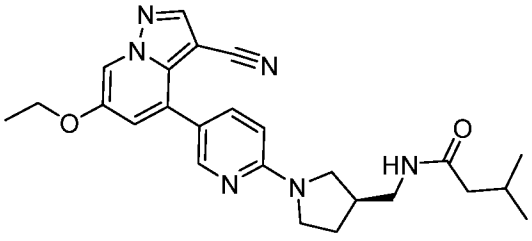
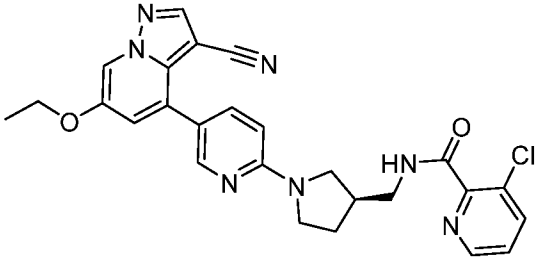


[003212] (S)-3-хлор-N-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиколинамид

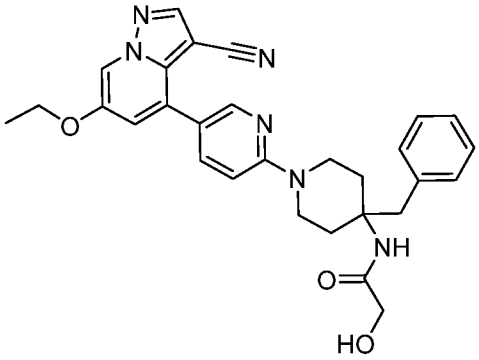
[003213] Указанное в заголовке соединение (32,6 мг, 71%) получали в соответствии с методикой, описанной в **примере 791,** заменяя бис (2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила на (S)-4-(6-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**пример 801**).ЖХМС m/z = 502,2 (M+H).

[003214] Соединения из таблицы **X13** были получены в соответствии с методикой, описанной в **примере 803,** сочетая соответствующий промежуточный амин с соответствующей карбоновой кислотой.

Таблица X13

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z	**Промежуточный амин**
804		(S)-N-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-3-метилбутанамид	447,3 (M+H)	**Пример 801**
805		(R)-N-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-3-метилбутанамид	447,3 (M+H)	**Пример 802**
806		(R)-3-хлор-N-((1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиколинамид	502,1 (M+H)	**Пример 802**

[003215] Пример 807



[003216] N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-гидроксиацетамид

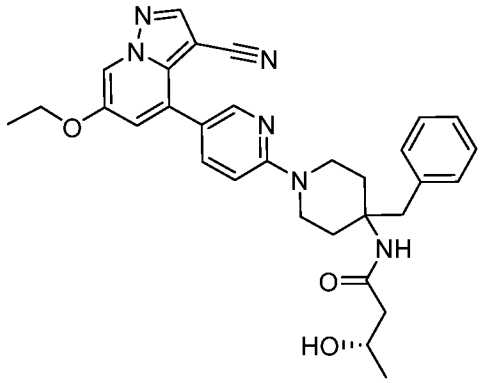
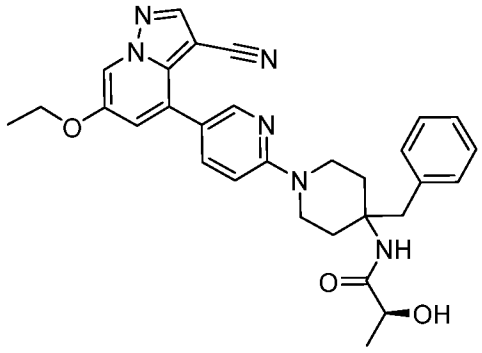
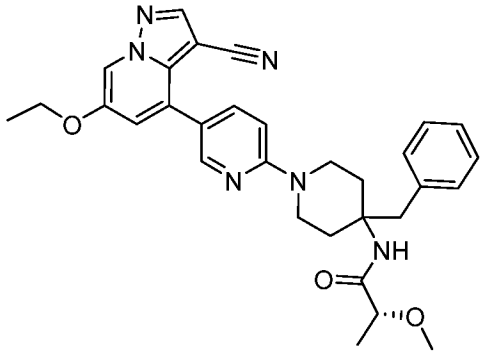
[003217] Стадия 1: Получение 4-(6-(4-амино-4-бензилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил-4-амино-4-бензилпиперидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,758 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФК (0,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем упаривали. Остаток повторно растворяли в DMA (3,8 мл), затем добавляли 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (**интермедиат Р6**, 214 мг, 0,758 ммоль) и K_2CO_3 (524 мг, 3,79 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой.Водную смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты упаривали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ДХМ/10% MeOH/1% NH_4OH), получая указанное в заголовке соединение (261 мг, 76%). ЖХМС m/z = 453,2 (M+H).

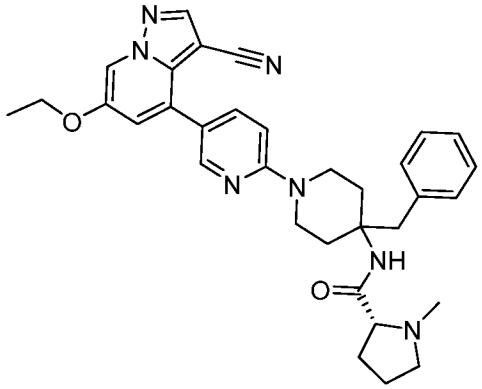
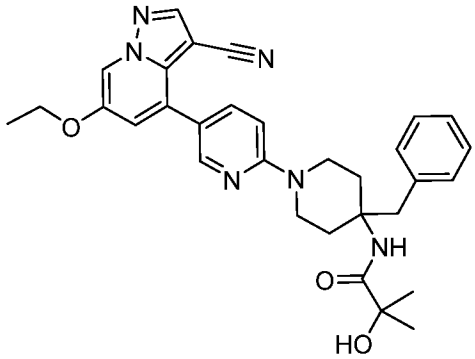
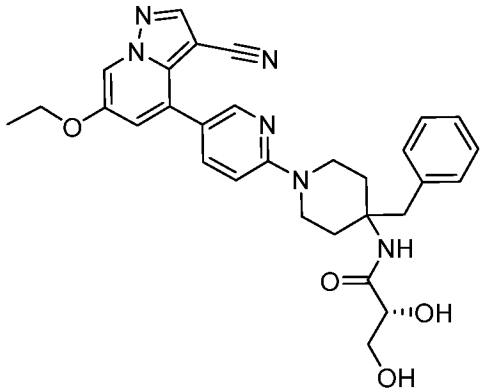
[003218] Стадия 2: Получение N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ила)-2-гидроксиацетамида. К раствору 4-(6-(4-амино-4-бензилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (30 мг, 0,0663 ммоль)) в ДХМ (0,66 мл) добавляли 2-гидроксиуксусную кислоту (5,55 мг, 0,0729 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (23,1 мкл, 0,133 ммоль) и HATU (30,2 мг, 0,0795 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе (5-95% MeCN/H_2O/0,2% ТФК). Объединенные фракции, содержащие продукт, распределяли между ДХМ/ИПС 4:1 и насыщ. $NaHCO_3$. После разделения фаз органический слой упаривали с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (7,2 мг, 21%). МС (apci) m/z = 511,2 (M+H).

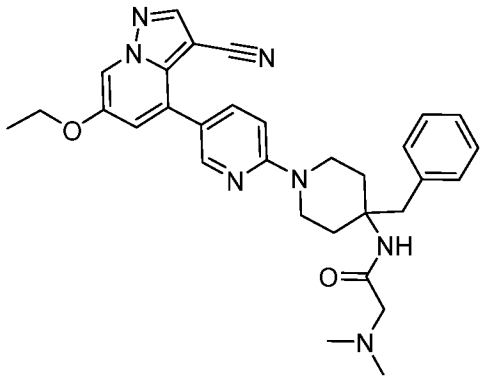
[003219] Соединения из таблицы **X14** были получены с использованием способа,

аналогичного описанному на стадии 2 **примера 807,** заменяя 2-гидроксиуксусную кислоту соответствующей карбоновой кислотой.

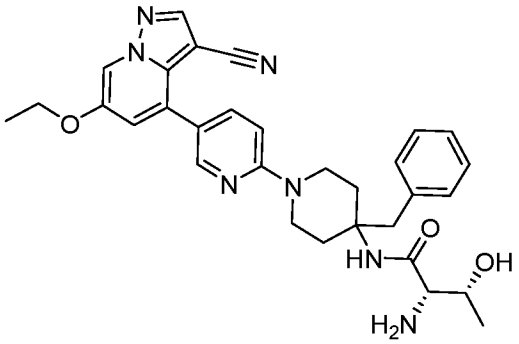
Таблица X14

Пример №	**Структура**	**Химическое название**	ЖХМС m/z
808		(S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксибутанамид	539,2 (M+H)
809		(S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-гидроксипропанамид	525,3 (M+H)
810		(R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)- 2-метоксипропанамид	539,3 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
811		(R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1-метилпирролидин-2-карбоксамид	564,3 (M+H)
812		N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид	539,2 (M+H)
813		(R)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)- 2,3-дигидроксипропанамид	541,2 (M+H)

Пример №	Структура	Химическое название	ЖХМС m/z
814		N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-(диметиламино)ацетамид	538,2 (M+H)

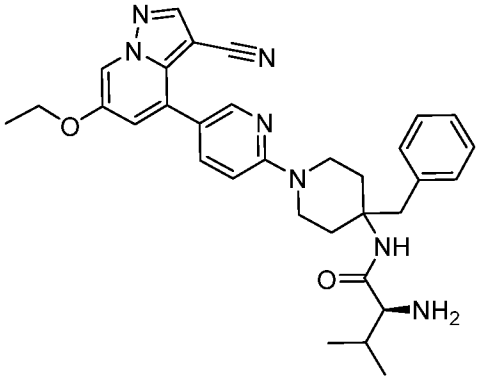
[003220] **Пример 815**



[003221] (2S,3R)-2-амино-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксибутанамид

[003222] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному на стадии 2 **примера 807**, заменяя 2-гидроксиуксусную кислоту N-Fmoc-защищенной кислотой (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-треонин. К N-защищенному неочищенному веществу добавляли 1:1 морфолин:ДХМ для удаления защитной группы, затем упаривали и очищали в соответствии с методикой, описанной в примере **807,** с получением конечного продукта в виде твердого вещества (13,8 мг, 28%). МС (apci) m/z = 554,3 (M+H).

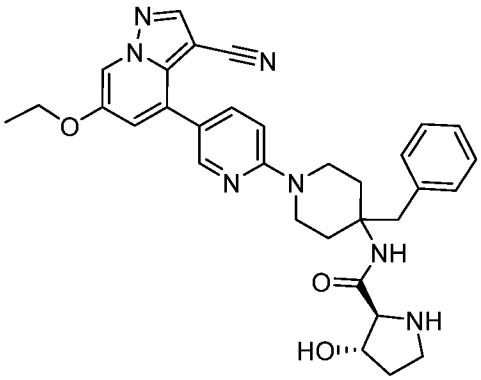
[003223] **Пример 816**



[003224] (S)-2-амино-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамид

[003225] Указанное в заголовке соединение (3 мг, 8%) получали, используя способ, аналогичный описанному в **примере 815,** заменяя ((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-треонин на (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-валин.МС (apci) m/z = 552,3 (M+H).

[003226] **Пример 817**

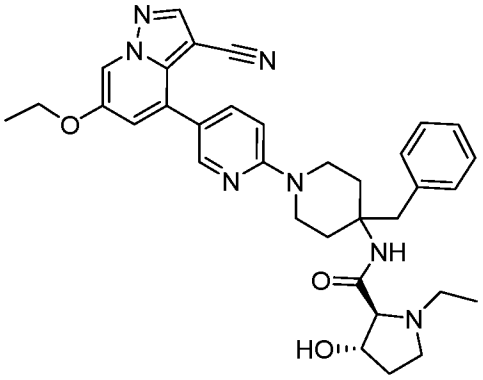


[003227] (2S,3S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамид

[003228] Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному на стадии 2 **примера 807**, заменяя 2-гидроксиуксусную кислоту на N-Boc-защищенную кислоту (2S, 3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту.N-защищенный продукт выделяли после хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана). Выделенный продукт растворяли в смеси ДХМ:ТФК 1:1 при 0 °C, затем оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 24 часов. После удаления растворителя неочищенное вещество повторно очищали хроматографией на силикагеле (0-100% 1:9 MeOH: ДХМ с 1% NH_4OH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (33 мг,

36%). МС (apci) m/z = 566,2 (M+H).

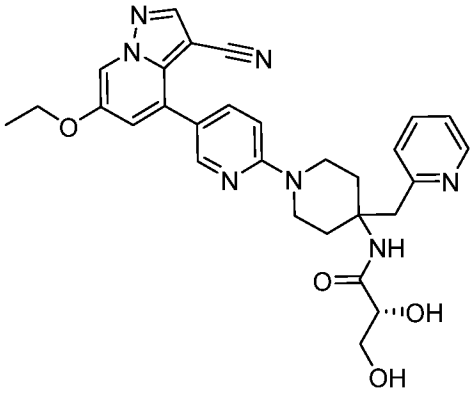
[003229] Пример 818



[003230] (2S,3S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1-этил-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамид

[003231] В раствор (2S,3S)-N-(4-бензил-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (**пример 817**, 15 мг, 0,0265 ммоль) в ДХМ (0,13 мл) добавляли триацетоксигидроборат натрия (11,2 мг, 0,0530 ммоль) и ацетальдегид (0,769 мкл, 0,0265 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ИПС 4:1 и промывали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.). После разделения фаз органический слой упаривали с получением указанного в заголовке продукта (11 мг, 72%). МС (apci) m/z = 594,3 (M+H).

[003232] Пример 819



[003233] (R)-N-(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин -4-ил)-2,3-дигидроксипропанамид.

[003234] Указанное в заголовке соединение (21,6 мг, 18%) получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 1 **примера 626**, заменяя 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)уксусную кислоту на гемикальциевую соль D(+)-

глицериновой кислоты.МС (apci) m/z = 542,2 (M+H).

Условные сокращения:

18-краун-6	1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан
ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
(±)-BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
Бис(пинаколато)дибор	4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)
Boc	трет-бутилкарбоксилатная группа
Boc-ангидрид	ди-трет-бутилдикарбонат
Boc-Inp-OH	1-Boc-пиперидин-4-карбоновая кислота; или Boc-изонипекотиновая кислота
н-BuLi	н-бутиллитий или 1-бутиллитий
s-BuOH	Втор-бутанол или 2-бутанол
трет-бутанол	трет-бутанол или 2-метилпропан-2-ол
Celite®	Диатомовая земля; SiO_2
CuI	Йодид меди (I)
$Cu(OAc)_2$	Диацетат меди (II)
d	день, дни
DCE	1,2-Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
ДИ вода	Дистиллированная вода
диоксан	1,4-диоксан
DMA	N,N-диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
DMP	Перйодат Десса-Мартина; 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
EDC-HCl	Гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида
Et_2O	Диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	Этанол
экв.	эквивалент
Бумага GF/F	стекловолоконная фильтровальная бумага GF/F
ч	час, часы
HATU	Гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксидилигексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
HBTU	Гексафторфосфат 3-[бис(диметиламино)метилиумил]-3*H*-

	бензотриазол-1-оксид или 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
HOAc	Уксусная кислота
изобутилхлорформиат	изобутилхлорформиат
изовалерилхлорид	3-метилбутаноилхлорид
изо-PrOH	Изопропанол
изо-PrMgCl	Изопропилмагний хлорид
KOAc	Ацетат калия
KOtBu	трет-бутоксид калия
K_2HPO_4	Фосфат калия, двухосновный
ЖХМС	Жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LiHMDS	Гексаметилдисилазид лития; или бис(триметилсилил)амид лития
MeOH	метанол
$Me_4N(AcO)_3BH$	Триацетоксиборгидрид тетраметиламмония
мин	минута, минуты
MSH	о-(мезитилсульфонил)гидроксиламин
МТБЭ	Метил-трет-бутиловый эфир
NCS	N-хлорсукцинимид
NBS	N-бромсукцинимид
NIS	N-иодсукцинимид
$NaBH(AcO)_3$	Триацетоксиборгидрид натрия
NH_4OAc	Ацетат аммония
Смола P1-HCO_3	Stratospheres MP-HCO3
10% Pd/C	Палладий 10% масс. (в пересчете на сухое вещество), активированный уголь, влажный, типа Degussa
$Pd(PPh_3)_4$	Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
$Pd_2(dba)_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
$PdCl_2$*(dppf)*•CH_2Cl_2	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий (II) дихлорид дихлорметановый комплекс
$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) хлороформ комплекс
$PdCl_2(PPh_3)_2$	дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II)
PPh_3	трифенилфосфин
PPTS	П-толуолсульфонат пиридиния
PS фильтр	фазоразделитель Biotage® «Isolute®»
PS фильтр	фильтровальная бумага для фазоразделителя Whatman®
ПВДФ диск (0,45 мкм)	поливинилидендифторидная мембрана с размером пор 0,45 мкм
к.т.	комнатная температура
TBAF	Тетра-н-бутиламмонийфторид
ТЭА	триэтиламин
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
Трифосген	(бис(трихлорметил)карбонат
Tf-O-Tf	трифторметансульфоновый ангидрид
TsCl	4-толуолсульфонилхлорид

X-Phos	дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил) фосфин

Перечень последовательностей

<110> ЭРРЕЙ БИОФАРМА ИНК.

<120> ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-A]ПИРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ RET КИНАЗЫ

<130> 40449-0063WO1

<160> 1

<150> 62/406,275
<151> 2016-10-10

<150> 62/447,849
<151> 2017-01-18

<150> 62/491,180
<151> 2017-04-27

<150> 62/531,690
<151> 2017-07-12

<150> 62/566,030
<151> 2017-09-29

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1
<211> 1114
<212> Белок
<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 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 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

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
    850                 855                 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
865                 870                 875                 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser
                885                 890                 895
```

```
Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg
            900                 905                 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr
        915                 920                 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
    930                 935                 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu
945                 950                 955                 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys
                965                 970                 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro
            980                 985                 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp  Ile Ser Lys Asp Leu  Glu Lys Met
        995                 1000                1005

Met Val  Lys Arg Arg Asp Tyr  Leu Asp Leu Ala Ala  Ser Thr Pro
    1010                1015                1020

Ser Asp  Ser Leu Ile Tyr Asp  Asp Gly Leu Ser Glu  Glu Glu Thr
    1025                1030                1035

Pro Leu  Val Asp Cys Asn Asn  Ala Pro Leu Pro Arg  Ala Leu Pro
    1040                1045                1050

Ser Thr  Trp Ile Glu Asn Lys  Leu Tyr Gly Met Ser  Asp Pro Asn
    1055                1060                1065

Trp Pro  Gly Glu Ser Pro Val  Pro Leu Thr Arg Ala  Asp Gly Thr
    1070                1075                1080

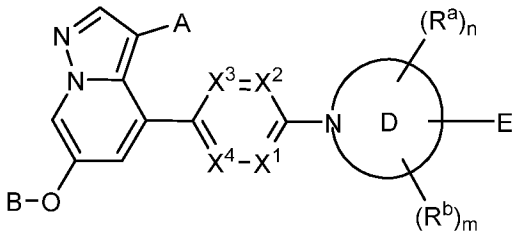
Asn Thr  Gly Phe Pro Arg Tyr  Pro Asn Asp Ser Val  Tyr Ala Asn
    1085                1090                1095

Trp Met  Leu Ser Pro Ser Ala  Ala Lys Leu Met Asp  Thr Phe Asp
    1100                1105                1110

Ser
```

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы **I**:



I

и его фармацевтически приемлемые соли, и сольваты, где:

X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CCH_3, CF или N, где ноль, один или два из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N;

A представляет собой H, CN, Cl, метил, этил или циклопропил;

B представляет собой:

(a) водород,

(b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(c) гидроксиC2-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

(d) дигидроксиC3-C6-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом,

(e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

(g) гетAr^1C1-C3 алкил, где гетAr^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями;

(h) (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил-,

(i) (гетСус[a])C1-C3 алкил-,

(j) гетСус[a];

(k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила,

(l)(R^1R^2N)C(=O)-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила, или

(m) гетСус^{a}C(=O)C1-C6 алкил-;

гетСус^a- представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6-алкила-, галогена, (C1-C6-алкил)C(=O)-, C1-C6-алкокси, оксо или (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

кольцо D представляет собой

(i) насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот,

(ii) насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот, или

(iii) насыщенную 7-11-членную гетероспироциклическую кольцевую систему, имеющую один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота;

каждый R^a независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фторами), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-;

R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) гетСус^bCH_2-, (d) R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2-, где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6алкил, (e) R^cR^dN-,(f) R^cR^dNCH_2-, (g) C1-C6 - алкокси, (h)(C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен гетСус^b, гетAr^a, C1-C6 алкокси-или R'R''N-, или указанный алкильный фрагмент необязательно замещен двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где каждый R' и R'' независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6 алкокси $(CH_2)_n$-, где n равно 0 или 1, и R', и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) гетСус^b(C1-C3 алкил)OCH_2-, (k) гетСус^{b}C(=O)NH-или (l) гетAr^{a}C(=O)NH-;

гетСус^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо или 7-10-членное гетероспироциклическое кольцо, причем каждое кольцо имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где гетСус^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, атома фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C(=O)-, C1-C6 алкокси и R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил;

гетAr^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем гетAr^a необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил;

R^d представляет собойводород,

C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора),

(C1-C6 алкокси)C(=O)-,

гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора),

(гидроксиC1-C6-алкил)C(=O)-,

(C1-C6 алкил)C(=O)-,

(R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил,

R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $PhCH_2$-, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO_2-, R^{e}R^{f}N- и (R^{e}R^{f}N)C1-C6 алкила, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил,

(C1-C6 алкокси)C1-C6алкила, или

гетCyc^c, где гетCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, и необязательно замещенное C1-C6 алкилом;

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

m равно 0 или 1;

E представляет собой:

(a) водород,

(b) гидрокси,

(c) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(d) Ar^{1}C1-C6 алкил-, причем указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,

(e) гетAr^{2}C1-C6 алкил-,

(f) (C1-C6 алкокси)C1-C6алкокси-,

(g)Ar^1O-,

(h) гетAr^2-O-,

(i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(n) $R^4R^5NC(=O)$-,

(o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(q) Ar^1(C1-C6 алкил)C(=O)-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси(C1-C6 алкилом), C1-C6 алкокси или NH_2,

(r) гет$Cyc^5C(=O)$-,

(s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(t) (C1-C6 алкил)SO_2-,

(u) Ar^1(C1-C6 алкил)$C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(v) гет$Ar^4C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(w) гетAr^2-S(=O)-,

(x) (C3-C6 циклоалкил)CH_2SO_2-,

(y) Ar^1(C1-C6 алкил)SO_2-,

(z) гетAr^2SO_2-,

(aa) Ar^1,

(bb)гетAr^2,

(cc) гетCyc^5,

(dd) C1-C6 алкокси,

(ee)Ar^1(C1-C6 алкил)-O-,

(ff) гетAr^2(C1-C6 алкил)-O-,

(gg) гетAr^2-O-C1-C6 алкил-,

(hh) Ar^1(C1-C6 алкил)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(ii) гетAr^2-S-,

(jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6

алкил,

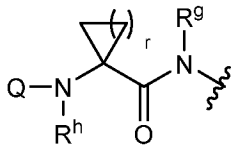
(kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

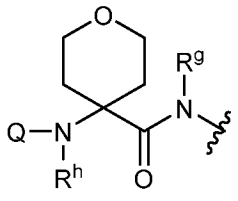
(ll) (C1-C6 алкил)$NR^gC(=O)O$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

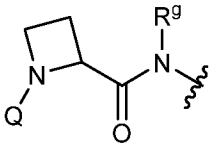
(mm) (C1-C6 алкил)NR^gSO_2-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(nn) гетЦик$^5C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(oo) Q-NR^h(C1-C3 алкил)$C(=O)NR^g$-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,

(pp)  где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, и r равно 1, 2, 3 или 4,

(qq)  где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,

(rr)  , где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,

(ss) R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил,

(tt) (C3-C6 циклоалкил)$C(=O)NR^g$-, где циклоалкил необязательно и независимо замещен одним или более атомами галогена,

(uu) (C1-C6 алкил)$C(=O)NR^gCH_2$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

(vv) C1-C6 алкил)SO_2NR^g -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO_2-, R^eR^fN- и (R^eR^fN)C1-C6 алкила, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил;

гетAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3

кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, где гетAr^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гидроксиC1-C6 алкокси-;

гетЦус^5 представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкокси и оксо;

R^3 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6алкил-, C1-C6 алкокси, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)CH_2-, (C3-C6 циклоалкил)O-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2O-, гетЦус^{7}O-, Ph-O-, или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил; где каждая из указанных C3-C6 циклоалкильных групп необязательно замещена C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси, OH или R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил;

R^4 представляет собой H или C1-C6 алкил;

R^5 представляет собой Ar^2, гетAr^3, Ar^2CH_2-, гетЦус^6-CH_2-, гидроксиC1-C6 алкил-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2- или C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора;

Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила и R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, или Ar^2 представляет собой фенил, конденсированный с 6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим кольцевой атом азота, и необязательно замещенный C1-C6 алкилом;

гетAr^3 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного с 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси) C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

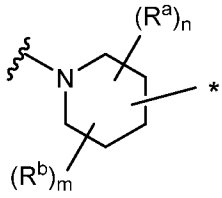
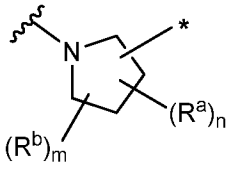
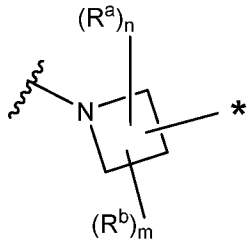
гетAr^4 представляет собой пиридин-4(1H)-онил или пиридин-2(1H)-онил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила и галогена;

гетCyc^6 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

гетCyc^7 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

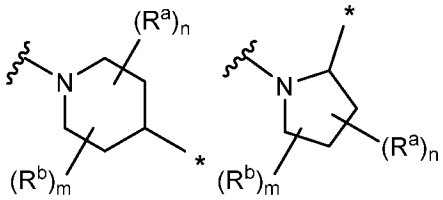
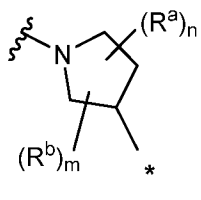
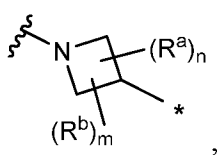
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что D представляет собой насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что D представляет собой



или

,

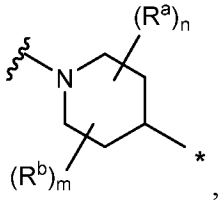
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что D представляет собой



или

,

где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что D представляет собой

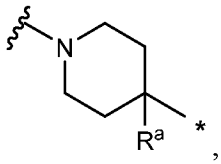


,

где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E.

6. Соединение по любому из пп. 2-5, отличающееся тем, что каждый R^a независимо выбран из C1-C6 алкильной группы.

7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что D представляет собой

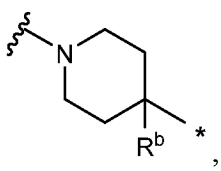


,

где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E.

8. Соединение по любому из пп. 2-5, отличающееся тем, что R^b представляет собой (a) гидрокси, (c) гетСус^bCH_2-, где гетСус^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранный из N и O, и где гетСус^b необязательно замещен C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора), (e) R^cR^dN-или (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил; и R^d представляет собой водород или C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора).

9. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что D представляет собой



,

где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения к группе E.

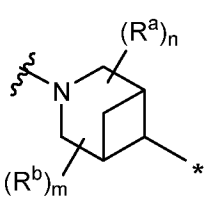
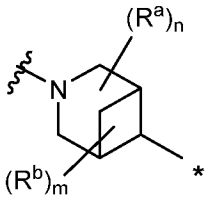
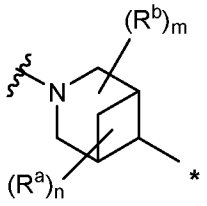
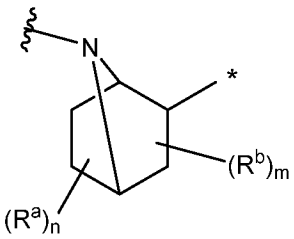
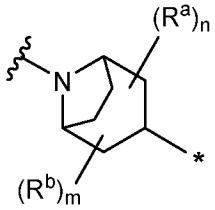
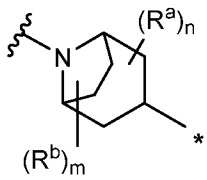
10. Соединение по любому из пп. 2-5, отличающееся тем, что n равно 0 или 1, и m равно 0 или 1.

11. Соединение по любому из пп. 2-10, отличающееся тем, что E представляет собой (a) водород, (b) гидрокси, (c) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (d) Ar^1C1-C6 алкил, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1, (n) $R^4R^5NC(=O)$-или(s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил.

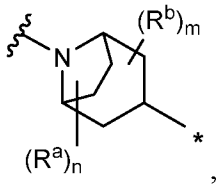
12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что E представляет собой (d) Ar^1C1-C6 алкил, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (e) гетAr^2C1-C6 алкил, (g) Ar^1O-, (h) гетAr^2O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (m) гет$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равно 0 или 1.

13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота.

14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что D представляет собой

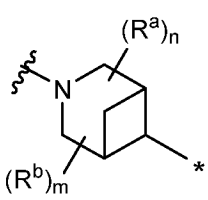
или

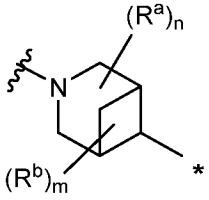


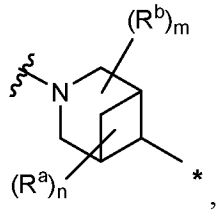
,

где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E.

15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что D представляет собой



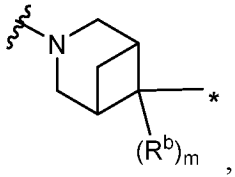


или


,

где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E.

16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что D представляет собой



,

где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка указывает точку присоединения кольца D к группе E.

17. Соединение по любому из пп. 13-16, отличающееся тем, что E представляет собой (a) водород, (b) гидрокси, (f) (C1-C6 алкокси)C1-C6- алкокси, (h)гетAr^2O-, (j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, (n) $R^4R^5NC(=O)$-, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил.

18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что E представляет собой (h) гетAr^2O-, (j) гетAr^2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 - алкил, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или (p) гет$Ar^2NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой

H или C1-C6 алкил.

19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что D представляет собой насыщенную 7-11-членную гетероспироциклическую кольцевую систему, содержащую один кольцевой гетероатом, который представляет собой атом азота.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что B представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидроксиC2-C6-алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом.

21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что B представляет собой C1-C6-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

22. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что B представляет собой гидроксиC2-C6-алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6-циклоалкилиденовым кольцом.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что е X^1 представляет собой N, и X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH или CF.

24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что X^1 представляет собой N, и X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

25. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 независимо представляют собой CH или CF.

26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2, и X^4 представляют собой CH.

27. Соединение по любому из пп. 1-26, отличающееся тем, что е A представляет собой CN.

28. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы **I** выбрано из соединений примеров 1-819 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

30. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29.

31. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий (a) определение, связан ли рак с дисрегуляцией RET гена, RET киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них; и (b) если установлено, что рак связан с дисрегуляцией RET гена, RET киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них, введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29.

32. Способ лечения рака, связанного с RET, у пациента, включающий введение пациенту, у которого был идентифицирован или диагностирован рак, связанный с RET, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29.

33. Способ лечения рака, связанного с RET, у пациента, включающий:
определение, является ли рак у пациента раком, связанным с RET; и
введение пациенту, у которого был определен рак, связанный с RET, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29.

34. Способ лечения пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29 пациенту, имеющему историю болезни, в которой указано, что пациент имеет дисрегуляцию гена RET, RET киназы или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них.

35. Способ выбора лечения для пациента, включающий выбор лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29, для пациента, у которого был идентифицирован или диагностирован рак, связанный с RET.

36. Способ выбора лечения для пациента, имеющего рак, включающий:
определение, является ли рак у пациента раком, связанным с RET; и
выбор лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29, для пациента, у которого идентифицирован рак, связанный с RET.

37. Способ отбора пациента для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29, включающий:
идентифицирование пациента, имеющего рак, связанный с RET; и
отбор пациента для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29.

38. Способ отбора пациента, имеющего рак, для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29, включающий:
определение, является ли рак у пациента раком, связанным с RET; и
отбор пациента, у которого определен рак, связанный с RET, для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29.

39. Способ по любому из пп. 33, 36 и 38, отличающийся тем, что стадия определения того, является ли рак у пациента раком, связанным с RET, включает проведение анализа для

выявления дисрегуляции в RET гене, RET протеинкиназе или их экспрессии, или их активности или уровене любого из них в образце, полученном от пациента.

40. Способ по п. 39, дополнительно включающий:
получение образца от пациента.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что образец представляет собой образец биопсии.

42. Способ по любому из пп. 39-41, отличающийся тем, что анализ выбран из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, иммуноферментного анализа и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что FISH представляет собой разделенный на части FISH анализ.

44. Способ по п. 42, отличающийся тем, что секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование нового поколения.

45. Способ по любому из пп. 39-44, отличающийся тем, что дисрегуляция в RET гене, RET протеинкиназе или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в RET гене.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одной или более из следующих аминокислотных позиций: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одной или более из следующих аминокислотных позиций: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064 и 1096 .

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более следующих аминокислотных замен: S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q,T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, 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, K666R, T675T, S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064TиY1096F.

49. Способ по п. 45, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене происходят в одном или более экзонах 10, 11, 13, 14, 15 и 16 гена RET человека.

50. Способ по любому из пп. 39-44, отличающийся тем, что дисрегуляция в RET гене, RET протеинкиназе или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой слияние гена RET.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что слияние гена RET выбрано из группы, состоящей из BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET,ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET и RRBP1-RET.

52. Способ по любому из пп. 32, 33 и 36-51, отличающийся тем, что рак, связанный с RET, выбран из группы, состоящей из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярно-почечно-клеточного рака, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что рак легких представляет собой рак легких с слиянием гена RETили рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

54. Способ по п. 52, отличающийся тем, что рак легких представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, бронхиолеклеточный рак легких или аденокарциному легких.

55. Способ по любому из пп. 30-54, отличающийся тем, что соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват вводят перорально.

56. Способ по любому из пп. 30-55, отличающийся тем, что дополнительно включает введение пациенту дополнительной терапии или лекарственного средства.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что указанную дополнительную терапию или лекарственное средство выбрают из лучевой терапии, цитотоксической химиотерапии, терапии, направленной на киназу, модуляторов апоптоза, ингибиторов передачи сигналов, иммунотерапии и терапии направленной на ангиогенез.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что указанное дополнительное лекарственное средство выбрано из одного или более лекарственных средств, направленных на киназу.

59. Способ по любому из пп. 56-58, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или фармацевтическую композицию по п. 29 и дополнительное лекарственное средство вводят одновременно отдельными дозами.

60. Способ по любому из пп. 56-58, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или фармацевтическую композицию по п. 29, и дополнительное лекарственное средство вводят последовательно отдельными дозами в любом порядке.

61. Применение соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, для изготовления лекарственного средства для лечения рака, связанного с RET, у пациента.

62. Применение по п. 61, отличающееся тем, что рак, связанный с RET, представляет собой рак, имеющий дисрегуляцию в RET гене, RET протеинкиназе, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них.

63. Применение по п. 62, отличающееся тем, что дисрегуляция в RET гене, RET протеинкиназе или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в RET гене.

64. Применение по п. 63, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одной или более из следующих аминокислотных позиций: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

65. Применение по п. 64, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одной или более из следующих аминокислотных позиций: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064 и 1096.

66. Применение по п. 65, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен:
S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, 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, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T и Y1096F.

67. Применение по п. 63, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене встречаются в одном или более экзонах 10, 11, 13, 14, 15 и 16 гена RET человека.

68. Применение по п. 62, отличающееся тем, что дисрегуляция в RET гене, RET протеинкиназе или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой слияние гена RET.

69. Применение по п. 68, отличающееся тем, что слияние гена RET выбрано из группы, состоящей из BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET,ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET и RRBP1-RET.

70. Применение по любому из пп. 61-69, отличающееся тем, что рак, связанный с RET, выбран из группы, состоящей из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака

щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярно-почечно-клеточного рака почек, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

71. Применение по п. 70, отличающееся тем, что рак легких представляет собой рак легких с слиянием гена RET или рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

72. Способ по п. 70, отличающийся тем, что рак легких представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, бронхиолеклеточный рак легких или аденокарциному легких.

73. Применение по любому из пп. 61-72, отличающееся тем, что лекарственное средство составлено для перорального введения.

74. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или фармацевтическая композиция по п. 29 для применения при лечении пациента, у которого был идентифицирован или диагностирован рак, связанный с RET.

75. Соединение по п. 74, отличающееся тем, что рак, связанный с RET, представляет собой рак, имеющий дисрегуляцию в RET гене, RET протеинкиназе, или их экспрессии, или их активности, или уровня любого из них.

76. Соединение по п. 75, отличающееся тем, что дисрегуляция в RET гене, RET протеинкиназе или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в RET гене.

77. Соединение по п. 76, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одной или более из следующих аминокислотных позиций: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666,

675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

78. Соединение по п. 77, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одной или более из следующих аминокислотных позиций: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064 и 1096.

79. Соединение по п. 78, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более следующих аминокислотных замен:
S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, 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, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S,

S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T и Y1096F.

80. Соединение по п. 76, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене встречаются в одном или более экзонах 10, 11, 13, 14, 15 и 16 гена RET человека.

81. Соединение по п. 75, отличающееся тем, что дисрегуляция в RET гене, RET протеинкиназе или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой слияние гена RET.

82. Соединение по п. 81, отличающееся тем, что слияние гена RET выбрано из группы, состоящей из BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, , RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET и RRBP1-RET.

83. Соединение по любому из пп. 74-82, отличающееся тем, что рак, связанный с RET, выбран из группы, состоящей из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярно-почечно-клеточного рака почек, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

84. Соединение по п. 83, отличающееся тем, что рак легких представляет собой рак легких с слиянием гена RET или рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

85. Соединение по п. 83, отличающийся тем, что рак легких представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, бронхиолеклеточный рак легких или аденокарциному легких.

86. Способ ингибирования активности RET киназы в клетке млекопитающего, включающий приведение в контакт клетки млекопитающего с соединением по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом.

87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что приведение в контакт происходит *in vivo*.

88. Способ по п. 86, отличающийся тем, что приведение в контакт происходит *in vitro*.

89. Способ по любому из пп. 86-88, отличающийся тем, что клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего.

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что раковая клетка млекопитающего представляет собой связанную с RET раковую клетку млекопитающего.

91. Способ по любому из пп. 86-90, отличающийся тем, что клетка имеет дисрегуляцию в RET гене, RET протеинкиназе, или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что дисрегуляция в RET гене, RET протеинкиназе или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в RET гене.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одной или более из следующих аминокислотных позиций: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686,

689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одной или более из следующих аминокислотных позиций: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064 и 1096 .

95. Способ по п. 94, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене приводит к трансляции белка RET, имеющего одну или более следующих аминокислотных замен:
S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, 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, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S,

S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T и Y1096F.

96. Способ по п. 92, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в RET гене происходят в одном или более экзонах 10, 11, 13, 14, 15 и 16 гена RET человека.

97. Способ по п. 91, отличающееся тем, что дисрегуляция в RET гене, RET протеинкиназе или их экспрессии, или их активности, или уровне любого из них представляет собой слияние гена RET.

98. Способ по п. 97, отличающийся тем, что слияние гена RET выбрано из группы, состоящей из BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET,ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET и RRBP1-RET.

99. Способ лечения синдрома раздраженного кишечника у пациента, включающий введение пациенту, у которого выявлен или диагностирован синдром раздраженного кишечника, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29.

100. Способ уменьшения боли, связанной с синдромом раздраженного кишечника у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту, у которого выявлен или диагностирован синдром раздраженного кишечника, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29.

101. Способ ингибирования метастазирования рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 29.

102. Способ по п. 101, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват применяют в сочетании с другим химиотерапевтическим средством.

103. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий:

(a) введение одной или более доз первого ингибитора RET субъекту в течение определенного периода времени;

(b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении первым ингибитором RET стадии (a); и

(c) введение соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противоопухолевым средством субъекту, если субъект имеет раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая приводит к повышенной устойчивости раковой клетки или опухоли при лечении первым ингибитором RET стадии (a); или

(d) введение дополнительных доз первого ингибитора RET стадии (a) субъекту, если субъект имеет раковую клетку, у которой нет мутации резистентности к ингибитору RET, которая приводит к повышенной устойчивости раковой клетки или опухоли при лечении первым ингибитором RET стадии (a).

104. Способ по п. 103, отличающийся тем, что противоопухолевое средство на стадии (c) представляет собой второй ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

105. Способ по п. 103, отличающийся тем, что противоопухолевое средство на стадии (c) представляет собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

106. Способ по п. 103, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET на стадии (a), и способ дополнительно включает (e) введение другого противоопухолевого средства субъекту.

107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (e) представляет собой второй ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (e) представляет собой соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

109. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий:

(a) введение одной или более доз первого ингибитора RET субъекту в течение определенного периода времени;

(b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении первым ингибитором RET стадии (a); и

(c) введение второго ингибитора RET в виде монотерапии или в сочетании с другим противоопухолевым средством субъекту, если субъект имеет раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая приводит к повышенной устойчивости раковой клетки или опухоли при лечении первым ингибитором RET стадии (a); или

(d) введение дополнительных доз первого ингибитора RET стадии (a) субъекту, если субъект имеет раковую клетку, у которой нет мутации резистентности к ингибитору RET, которая приводит к повышенной устойчивости раковой клетки или опухоли при лечении первым ингибитором RET стадии (a); причем мутация представляет собой замену аминокислоты в позиции 804, например, V804M, V804L или V804E.

110. Способ по п. 109, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (c) представляет собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

111. Способ по п. 109, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET стадии (a), и способ дополнительно включает (e) введение другого противоопухолевого средства.

112. Способ по п. 111, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (e) представляет собой второй ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

113. Способ по п. 111, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (e) представляет собой соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

114. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, и которому ранее вводили одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту; и

(b) введение соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противоопухолевым средством субъекту, если субъект имеет раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая приводит к повышенной устойчивости раковой клетки или опухоли при лечении первым ингибитором RET, который ранее ввели субъекту; или

(c) введение дополнительных доз первого ингибитора RET субъекту, если субъект имеет раковую клетку, у которой нет мутации резистентности к ингибитору RET которая приводит к повышенной устойчивости раковой клетки или опухоли при лечении первым ингибитором RET, ранее введенным субъекту.

115. Способ по п. 114, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (b) представляет собой второй ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

116. Способ по п. 114, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (b) представляет собой первый ингибитор RET, ранее введенный субъекту.

117. Способ по п. 116, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, ранее введенного субъекту, и способ дополнительно включает (d) введение другого противоопухолевого средства субъекту.

118. Способ по п. 117, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (d) представляет собой второй ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

119. Способ по п. 117, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (d) представляет собой соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

120. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, и которому ранее вводили одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении первым ингибитором RET, ранее введенным субъекту; и

(b) введение второго ингибитора RET субъекту в виде монотерапии или в сочетании с другим противоопухолевым средством субъекту, если субъект имеет раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая приводит к повышенной устойчивости раковой клетки или опухоли при лечении первым ингибитором RET, который ранее ввели субъекту; или

(c) введение дополнительных доз первого ингибитора RET, который ранее ввели субъекту, если субъект имеет раковую клетку, у которой нет мутации резистентности к ингибитору RET, которая приводит к повышенной устойчивости раковой клетки или опухоли при лечении первым ингибитором RET, который ранее ввели субъекту.

121. Способ по п. 120, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (b) представляет собой первый ингибитор RET, ранее введенный субъекту.

122. Способ по п. 120, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, ранее введенного субъекту, и способ дополнительно включает (d) введение другого противоопухолевого средства субъекту.

123. Способ по п. 122, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (d) представляет собой второй ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

124. Способ по п. 122, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (d) представляет собой соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

125. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий:

(a) введение одной или более доз соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в течение периода времени;

(b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении соединением по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом стадии (a); и

(c) введение второго ингибитора RET или второго соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противоопухолевым средством субъекту, который опредлен как имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении соединением по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом стадии (a); или

(d) введение дополнительных доз соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата стадии (a) субъекту, имеющему раковую клетку, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET, которая вызывает повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении соединением по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом стадии (a).

126. Способ по п. 125, отличающийся тем, что второй ингибитор RET вводят на стадии (c).

127. Способ по п. 125, отличающийся тем, что второе соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват вводят на стадии (c).

128. Способ по п. 125, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (c) представляет собой первый ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

129. Способ по п. 125, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (c) представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, которое отличается от введенного соединения на стадии (a).

130. Способ по п. 125, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (c) представляет собой соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, введенное на стадии (a).

131. Способ по п. 125, отличающийся тем, что субъекту вводили дополнительные дозы соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата стадии (a), и способ дополнительно включает (e) введение другого противоопухолевого средства субъекту.

132. Способ по п. 131, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (e) представляет собой второй ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

133. Способ по п. 131, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (e) представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, которое отличается от соединения стадии (a).

134. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, и которому ранее вводили одну или более доз соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении соединением по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом, которое ранее ввели субъекту; и

(b) введение второго ингибитора RET или второго соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противоопухолевым средством субъекту, опредленному как имеющий раковую клетку с одной или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении соединением по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом, которое ранее ввели субъекту; или

(c) введение дополнительных доз соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, ранее введенного субъекту, имеющему раковую клетку, которая не имеет мутации резистентности к ингибиторам RET, которая вызывает повышенную устойчивость к раковой клетке или опухоли при лечении соединением по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом, которое ранее ввели субъекту.

135. Способ по п. 134, отличающийся тем, что второй ингибитор RET вводят на стадии (b).

136. Способ по п. 134, отличающийся тем, что второе соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват вводят на стадии (b).

137. Способ по п. 134, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (b) представляет собой второй ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

138. Способ по п. 134, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (b) представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

139. Способ по п. 134, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (b) представляет собой соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, которое ранее ввели субъекту.

140. Способ по п. 134, отличающийся тем, что субъекту вводили дополнительные дозы соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, которое ранее ввели субъекту, и способ дополнительно включает (d) введение другого

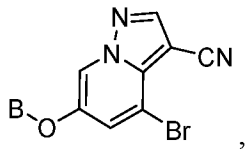
противоопухолевого средства субъекту.

141. Способ по п. 140, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (d) представляет собой второй ингибитор RET, иммунотерапию или их комбинацию.

142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что противоопухолевое средство стадии (d) представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

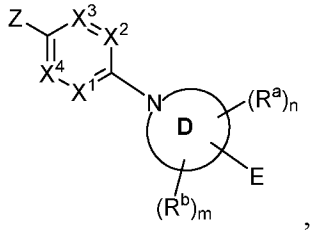
143, Способ получения соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(a) для соединения по п. 1, где E представляет собой H, A представляет собой CN и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено в п. 1, реакцию сочетания соответствующего соединения **9,** имеющего формулу



9

где B является таким, как определено в п. 1, с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты, имеющим формулу **10**

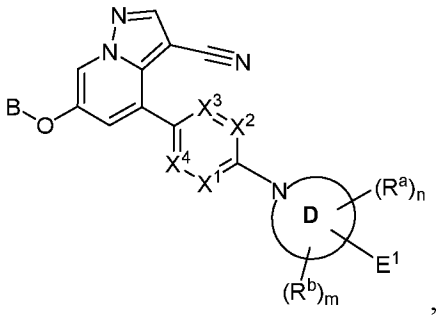


10

где Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y) и R^x, и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкил), и кольцо D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено в п.1, где, если кольцо D замещено заместителем R^b, представляющим собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, то атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания в присутствии палладиевого катализатора и,

необязательно, лиганда и в присутствии основания, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

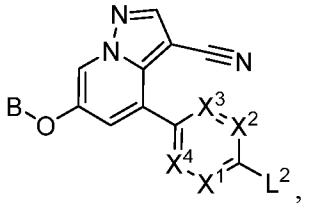
(b) для соединения по п. 1, где A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1, за исключением того, что E не представляет собой водород, функционализацию соответствующего соединения формулы



,

где кольцо D, B, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено в п. 1, и E^1 представляет собой $-NH_2$ или OH; или

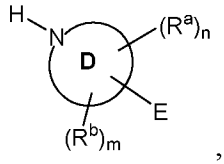
(c) для соединения по п. 1, где A представляет собой CN, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1, приведение в контакт соответствующего соединения формулы **14**



,

14

где кольцо D, B, X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как определено в п. 1, и L^2 представляет собой уходящую группу, такую как галоген или трифлат, с соединением формулы 15

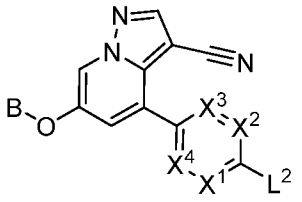


,

15

где кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1, и где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, то атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания в присутствии основания, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

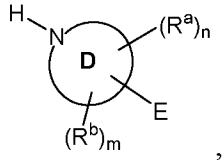
(d) для соединения по п. 1, где E представляет собой H, A представляет собой CN и B, X^1, X^2, X^3, X^4 и кольцо D являются такими, как определено в п. 1, реакцию сочетания соответствующего соединения формулы 14



14

,

где L^2 представляет собой уходящую группу и B, X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как определено в п. 1, с соединением формулы 15

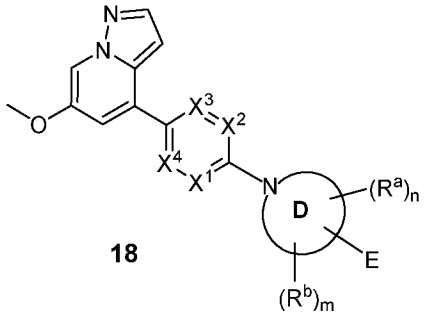


,

15

где кольцо D, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено в п. 1, и E преставляет собой водород, где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, то атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед реакцией сочетания в присутствии основания, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

(e) для соединения по п. 1, где A представляет собой H, B представляет собой H, и X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D и E вляются такими, как определено в п. 1, обработку соответствующего соединения формулы **18**

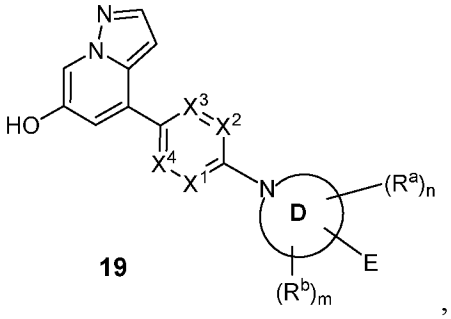


18

,

где A представляет собой H, B представляет собой H и X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1, где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой

водород, то атом азота в R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы, трихлоридом алюминия с получением соединения **19**



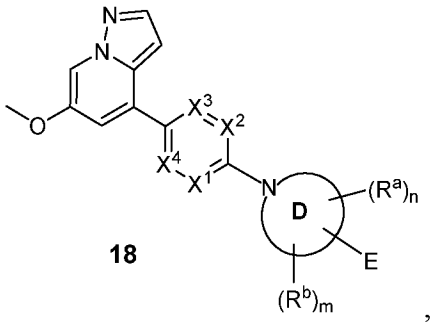
19

,

необязательно с последующим удалением защитной группой для аминогруппы, если она присутствует; или

(f) для соединения по п. 1, где A представляет собой H, и кольцо B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1,

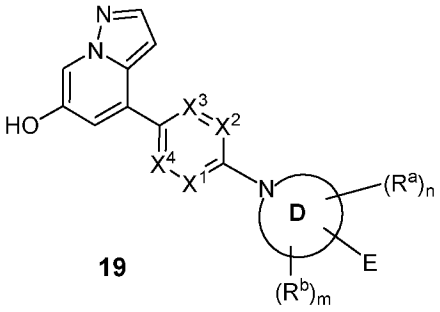
(i) обработку соответствующего соединения формулы **18**



18

,

где A представляет собой H, и X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1,где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, то атом азота в R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы, трихлоридом алюминия с получением соединения **19**

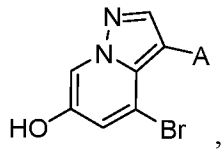


19

;

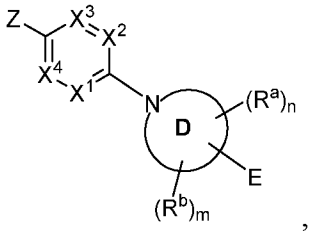
(ii) приведение в контакт соединения **19** с C1-C6 алкил-X, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидроксиC2-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, дигидроксиC3-C6 алкил-X, где алкильный фрагмент необязательно замещен C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-X необязательно замещеным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N)C1-C6 алкил-X, гетAr^1C1-C3 алкил-X, (C3-C6 циклоалкил) C1-C3 алкил-X, (гетCyc^a)C1-C3 алкил- X, гетCyc^a-X или гетCyc^aC(= O)C1-C6 алкил-X, где R^1, R^2, гетAr^1 и гетCyc^a являются такими, как определенно в п. 1, и X представляет собой уходящий атом или группу, с необязательным последующим удалением защитной группой для аминогруппы, если она присутствует; или

(g) для соединения по п. 1, где A представляет собой H или Cl, B представляет собой H, и X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1, реакцию сочетания соединения формулы



,

где A представляет собой H или Cl, со сложным эфиром бороновой кислоты, имеющим формулу **10**

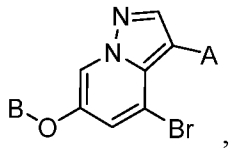


,

10

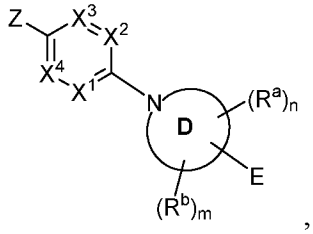
где Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y), и R^x и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкил), и кольцо D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено в п.1, где,если кольцо D замещено заместителем R^b, представляющим собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, то атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед указанной реакцией сочетания в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда и в присутствии основания, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

(h) для соединения по п. 1, где A представляет собой H или Cl, и B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1, реакцию сочетания соединения формулы



,

где A представляет собой H или Cl, с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты формулы **10**

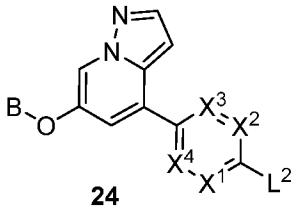


,

10

где Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y), и R^x и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкил), и кольцо D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m и n являются такими, как определено в п.1, где,если кольцо D замещено заместителем R^b, представляющим собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, то атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы перед указанной реакцией сочетания в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда и в присутствии основания и необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; или

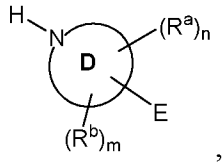
(i) для соединения по п. 1, где A представляет собой H, а B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1, реакцию сочетания соединения формулы **24**



24

,

где B, X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как определено в п. 1, и L^2 представляет собой уходящую группу или атом, с соответствующим соединением формулы **15**



,

15

где кольцо D, R^a, R^b, m, n и E являются такими, как определено в п. 1, где, если кольцо D замещено заместителем R^b, который представляет собой R^cR^dN-, где один или оба из R^c и R^d представляют собой водород, то атом азота R^b может быть защищен защитной группой для аминогруппы, необязательно с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, если она присутствует; и

удаление любых дополнительных защитных групп, если они присутствуют, и, необязательно, образование его фармацевтически приемлемой соли.