

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035568

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.08

(21) Номер заявки
201990940

(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-а]ПИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ RET КИНАЗЫ

(31) 62/406,252; 62/447,850; 62/491,164;
62/554,817; 62/566,093

(32) 2016.10.10; 2017.01.18; 2017.04.27;
2017.09.06; 2017.09.29

(33) US

(43) 2019.10.31

(86) PCT/US2017/055983

(87) WO 2018/071447 2018.04.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭРРЕЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

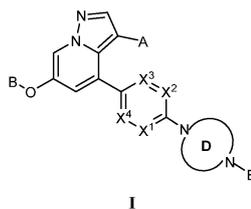
(72) Изобретатель:
Эндрюс Стивен В., Эроноу Шон,
Блейк Джеймс Ф., Брэндхьюбер
Барбара Дж., Кук Адам, Хаас

Джулия, Цзян Юйтун, Колаковски
Габриэль Р., Макфаддин Элизабет А.,
Маккинни Меган Л., Макналти
Орен Т., Меткалф Эндрю Т., Морено
Дэвид А., Танг Тони П., Рен Ли (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.,
Льву Т.Н., Строкова О.В., Осипенко
Н.В. (RU)

(56) US-A1-2012277247

(57) В изобретении предложены соединения формулы I



и их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в которых А, В, X¹, X², X³, X⁴, кольцо D и E 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.

B1

035568

035568

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В заявке на настоящий патент испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/566093, поданной 29 сентября 2017 года; № 62/554817, поданной 6 сентября 2017 г.; № 62/491164, поданной 27 апреля 2017 г.; № 62/447850, поданной 18 января 2017 г.; и № 62/406252, поданной 10 октября 2016 г., каждая из которых включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Уровень техники

Настоящее изобретение 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-a]пиридинам, которые могут использоваться для лечения и профилактики заболеваний, которые можно лечить ингибитором RET киназы, включая заболевания и расстройства, связанные с RET.

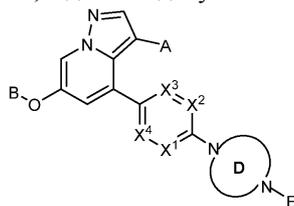
RET представляет собой однопроходный трансмембранный рецептор, принадлежащий к суперсемейству тирозинкиназ, который необходим для нормального развития, созревания и поддержания жизнеспособности некоторых тканей и типов клеток (Mulligan, L.M., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186). Внеклеточная часть 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.

Передача сигналов RET обеспечивается связыванием группы растворимых белков нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF), 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, т.е. одного из четырех членов семейства рецепторов α (GFR α) семейства GDNF, которые связаны с поверхностью клетки посредством гликозилфосфатидилинозитольной связи. Члены семейства GFL и GFR α образуют бинарные комплексы, которые в свою очередь связываются с RET и рекрутируют её в обогащенные холестерином субдомены мембраны, которые известны как липидные рафты, где происходит передача сигналов RET. При связывании комплекса лиганд-корецептор димеризация RET и аутофосфорилирование внутриклеточных остатков тирозина рекрутируют адаптерные и сигнальные белки для стимуляции множественных нисходящих сигнальных путей. Связывание адаптерного 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 RET зависимом подавлении RET опосредованных функций.

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

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, в том числе рака. Соответственно, в данном документе предложено соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем A, B, X¹, X², X³, X⁴ и кольцо D являются такими, как определено в данном документе. 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.

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.

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 фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

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 ука-

занный 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.

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 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. Кроме того, предложен способ оказания поддерживающей помощи больному раком, включая предотвращение или минимизацию желудочно-кишечных расстройств, таких как диарея, связанных с 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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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-кишечных расстройств, таких как диарея, связанных с лечением, включая химиотерапию.

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. 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.

Также в данном документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий (а) 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.

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 (а) 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. 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).

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.

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.

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 табл. 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).

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).

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. 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.

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

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

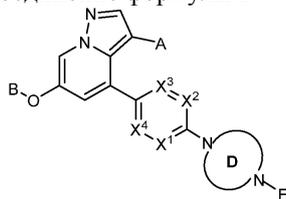
Если не указано иное, все технические и научные термины, употребляемые в данном документе, имеют такие же значения, которые обычно подразумеваются специалистом в области техники, к которой

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.

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

Подробное описание сущности изобретения

В данном документе предложено 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, CF, CCH₃ 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, CH₃-, CH₃CH₂-, циклопропил-, -CH₂CN или -CH(CN)CH₃;

B представляет собой:

(a) водород,

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

(c) гидроксид-С₂-С₆-алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом,

(d) дигидроксид-С₃-С₆-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом,

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

(f) (R¹R²N)C₁-C₆-алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH и где R¹ и R² независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

(g) гет-Аг¹C₁-C₃-алкил, где гет-Аг¹ 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;

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

(i) (гет-Сус^a)C₁-C₃-алкил-,

(j) гет-Сус^a-;

(k) C₃-C₆-циклоалкил-, где указанный циклоалкил необязательно замещен OH,

(l) (C₁-C₄-алкил)C(=O)O-C₁-C₆-алкил-, где каждый из C₁-C₄-алкильного и C₁-C₆-алкильного фрагментов необязательно и независимо замещены 1-3 атомами фтора, или

(m) (R¹R²N)C(=O)C₁-C₆-алкил-, где R¹ и R² независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

гет-Сус^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), гидроксид-С₁-С₆-алкила-, C₁-C₆-алкокси, (C₁-C₆-алкил)C(=O)-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкила- и фтора или где гет-Сус^a замещен оксо;

кольцо D представляет собой (i) насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, (ii) насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, (iii) насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, имеющее два атома азота кольца, или (iv) насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, где каждое из указанных колец необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой;

E представляет собой:

(a) водород,

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

(c) (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(d) (C₁-C₆-алкил)C(=O)-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами

- фтора или заместителем R^gR^hN , где R^g и R^h независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил,
- (e) (гидрокси- C_2 - C_6 -алкил) $C(=O)$ -, обязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (f) (C_1 - C_6 -алкокси) $C(=O)$ -,
- (g) (C_3 - C_6 -циклоалкил) $C(=O)$ -, где указанный циклоалкил обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, OH и (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкила, или указанный циклоалкил замещен 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O,
- (h) Ar^1C_1 - C_6 -алкил-,
- (i) $Ar^1(C_1$ - C_6 -алкил) $C(=O)$ -, где указанный алкильный фрагмент обязательно замещен OH, гидрокси- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси, R^mR^nN - или $R^mR^nN-CH_2$ -, где каждый R^m и R^n независимо представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,
- (j) гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил-, где указанный алкильный фрагмент обязательно замещен 1-3 атомами фтора,
- (k) гет- $Ar^2(C_1$ - C_6 -алкил) $C(=O)$ -, где указанный алкильный фрагмент обязательно замещен OH, гидрокси- C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкокси,
- (l) гет- $Ar^2C(=O)$ -,
- (m) гет- $Cys^1C(=O)$ -,
- (n) гет- Cys^1C_1 - C_6 -алкил-,
- (o) $R^3R^4NC(=O)$ -,
- (p) $Ar^1N(R^3)C(=O)$ -,
- (q) гет- $Ar^2N(R^3)C(=O)$ -,
- (r) (C_1 - C_6 -алкил) SO_2 -, где алкильный фрагмент обязательно замещен 1-3 атомами фтора,
- (s) Ar^1SO_2 -,
- (t) гет- Ar^2SO_2 -,
- (u) N(C_1 - C_6 -алкил)пиридинонил,
- (v) $Ar^1C(=O)$ -,
- (w) $Ar^1O-C(=O)$ -,
- (x) (C_3 - C_6 -циклоалкил)(C_1 - C_6 -алкил) $C(=O)$ -,
- (y) (C_3 - C_6 -циклоалкил)(C_1 - C_6 -алкил) SO_2 -, где алкильный фрагмент обязательно замещен 1-3 атомами фтора,
- (z) $Ar^1(C_1$ - C_6 -алкил) SO_2 -,
- (aa) гет- $Cys^1-O-C(=O)$ -,
- (bb) гет- $Cys^1CH_2C(=O)$ -,
- (cc) гет- Ar^2 , или
- (dd) C_3 - C_6 -циклоалкил;

Ar^1 представляет собой фенил, обязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_1 - C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C_1 - C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN -, где R^e и R^f независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -алкил; (R^pR^qN) C_1 - C_6 -алкокси-, где R^p и R^q независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, и (гет- Ar^a) C_1 - C_6 -алкил-, где гет- Ar^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, или Ar^1 представляет собой фенильное кольцо, сконденсированное с 5-6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота, где гет- Ar^2 обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_1 - C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C_1 - C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN -, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, OH, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкокси- и C_3 - C_6 -циклоалкил;

гет- Cys^1 представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкокси и галогена;

R^3 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил; и

R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

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

Термин "галоген" означает -F (иногда называемый в данном документе как "фтор"), -Cl, -Br и -I.

Термины " C_1 - C_3 -алкил", " C_1 - C_6 -алкил", " C_2 - C_6 -алкил" и " C_3 - C_6 -алкил", в контексте данного документа, относятся к насыщенным одновалентным углеводородным радикалам с линейной или разветвлен-

ной цепью содержащим от одного до трех, от одного до шести, от двух до шести или от трех 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.

Термин " C_1 - C_6 -алкокси", в контексте данного документа, относится к насыщенному одновалентному алкоксирадикалу с неразветвленной или разветвленной цепью содержащему от одного до шести атомов углерода, где радикал присоединен к на атому кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и трет-бутокси.

Термины " $(C_1$ - C_6 -алкокси)- C_1 - C_6 -алкил-" и " $(C_1$ - C_6 -алкокси) C_2 - C_6 -алкил-", в контексте данного документа, относятся к насыщенным одновалентным радикалам с прямой или разветвленной цепью содержащие от одного до шести атомов углерода или от двух до шести атомов углерода соответственно, причем один из атомов углерода замещен группой (C_1 - C_6 -алкокси), как определено в данном документе. Примеры включают метоксиметил (CH_3OCH_2-) и метоксиэтил ($CH_3OCH_2CH_2-$).

Термины "гидрокси- C_1 - C_6 -алкил-" и "гидрокси- C_2 - C_6 -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.

Термин "дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил-", как он используется в данном документе, относится к насыщенному одновалентному радикалу с насыщенной линейной или разветвленной цепью, содержащий от трех до шести атомов углерода, причем два из атомов углерода замещены гидроксигруппой.

Термины " $(R^1R^2N)C_1$ - C_6 -алкил" и " $(R^1R^2N)C_2$ - C_6 -алкил-", в контексте данного документа, относятся к радикалам C_1 - C_6 -алкил или C_2 - C_6 соответственно, 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.

Термин " Ag^1C_1 - C_6 -алкил-", в контексте данного документа, относится к C_1 - C_6 -алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен гет- Ag^1 группой, при этом гет- Ag^1 определена в данном документе.

Термин " C_3 - C_6 -циклоалкил", в контексте данного документа, относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу или циклогексилу.

Термины " $(C_3$ - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-" и " $(C_3$ - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_6 -алкил", как они используются в данном документе, относятся к C_1 - C_3 -алкилу или C_1 - C_6 радикалам, соответственно, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен C_3 - C_6 -циклоалкильным кольцом, как определено в данном документе.

Термин "циклоалкилиденовое кольцо C_3 - C_6 ", в контексте данного документа, относится к двухвалентному карбоциклическому кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Суффикс "илидин" относится к двухвалентному радикалу, полученному из насыщенного углеводорода путем удаления двух атомов водорода от одного и того же атома углерода.

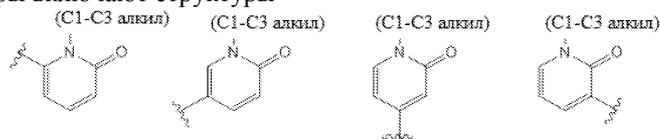
Термин "(гет-Сус^a) C_1 - C_3 -алкил", в контексте данного документа, относится к C_1 - C_3 -алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен гет-Сус^a группой, при этом гет-Сус^a является таким, как определено в данном документе.

Термин " Ag^1C_1 - C_6 -алкил-", в контексте данного документа, относится к C_1 - C_6 -алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен Ag^1 группой, при этом Ag^1 определена в данном документе.

Термины "гет- Ag^2C_1 - C_6 -алкил-", в контексте данного документа, относятся к C_1 - C_6 -алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен гет- Ag^2 группой, при этом гет- Ag^2 определена в данном документе.

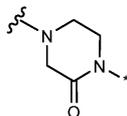
Термин "гет-Сус¹ C_1 - C_6 -алкил", в контексте данного документа, относится к C_1 - C_6 -алкил радикалу, как определено в данном документе, причем один из атомов углерода замещен гет-Сус¹ группой, при этом гет-Сус¹ является таким, как определено в данном документе.

Термин "N-(C_1 - C_6 -алкил)пиридинонил", как он используется в данном документе, относится к кольцу пиридин-2(1H)-она, причем атом азота кольца замещен C_1 - C_6 -алкильным заместителем, и при этом радикал может соединяться с любым из атомов углерода кольца, кроме атома углерода, связанного с оксигруппой. Примеры включают структуры



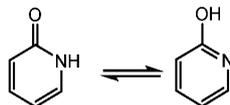
Термин "гетероспироциклический", в контексте данного документа, относится к группе, содержащей два кольца, соединенных спироциклической связью через атом углерода, где каждое кольцо содержит от 4 до 6 кольцевых атомов (причем один кольцевой атом углерода является общим для обоих колец), и при этом два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

Термин "оксо" или "оксогруппа", в контексте данного документа, относится к атому кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода, т.е. =O. Например, в одном варианте реализации, при рассмотрении кольца D, насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, может представлять собой, например, пиперазинильное кольцо, замещенное оксогруппой (например, пиперазинонильное кольцо), причем оно может быть представлено структурой



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

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 разных таутомеров, и когда соединения имеют таутомерные формы, все таутомерные формы предназначены для включения в объем изобретения, и наименование соединений не исключает какого-либо таутомера. Типичные таутомеризации включают, без ограничений, кето-енольную; амидо-имидную; лактам-лактимную; енамин-иминную; и таутомеризация енамина в другой енамин. Конкретным примером фенол-кетонной таутомеризации является взаимопревращение пиридин-2-ола и пиридин-2(1H)-она, например



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

В некоторых вариантах осуществления формулы I X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF или CCN_3 .

В некоторых вариантах осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы I X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF или CCN_3 или N, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N и остальные независимо представляют собой CH, CF или CCN_3 .

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. В определенных вариантах осуществления, X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CF и X^3 и X^4 представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы I X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF или CCN_3 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, CF или CCN_3 . В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы I X^1 и X^2 представляют собой N, и X^3 и X^4 независимо представляют собой CH или CF.

В некоторых вариантах осуществления формулы I X^1 и X^2 представляют собой N, и X^3 и X^4 представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы I A представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы I A представляет собой Cl.

В некоторых вариантах осуществления формулы I A представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления формулы I A представляет собой CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления формулы I A представляет собой CH_2CH_2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы I A представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления формулы I A представляет собой $-CH_2CN$.

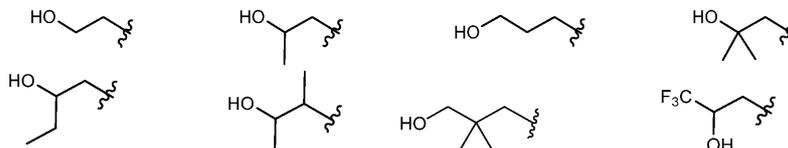
В некоторых вариантах осуществления формулы I A представляет собой $-CH(CN)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления формулы I B представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы I B представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. Неограничивающие примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, 2-метилбутил, 2-этилбутил, 2,2-диметилпропил, дифторметил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-

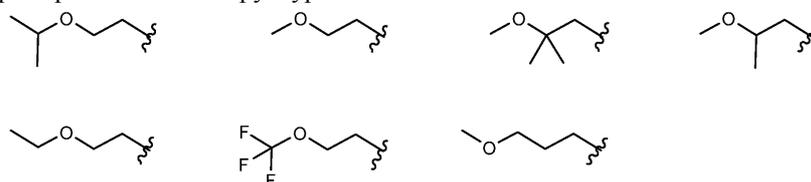
трифторэтил.

В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом. В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, причем алкильный фрагмент является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом. В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил. Неограничивающий пример включает 2,3-дигидроксипропил.

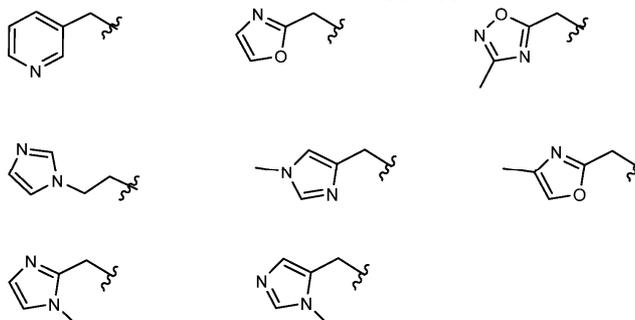
В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкокси) C_2 - C_6 -алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. Неограничивающие примеры включают структуры:



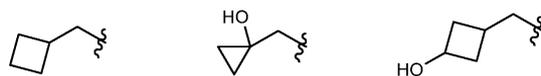
В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой $(R^1R^2N)C_1$ - C_6 -алкил-, причем указанный алкильный фрагмент является необязательно замещенным OH, и R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой $(R^1R^2N)C_1$ - C_6 -алкил, причем указанный алкильный фрагмент является необязательно замещенным OH, и R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_2 - C_6 -алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой $(R^1R^2N)C_1$ - C_6 -алкил-, причем указанный алкильный фрагмент является необязательно замещенным OH, и R^1 и R^2 независимо выбраны из C_1 - C_6 -алкильных заместителей. Неограничивающие примеры, в которых В представляет собой $(R^1R^2N)C_1$ - C_6 -алкил, включают структуры:



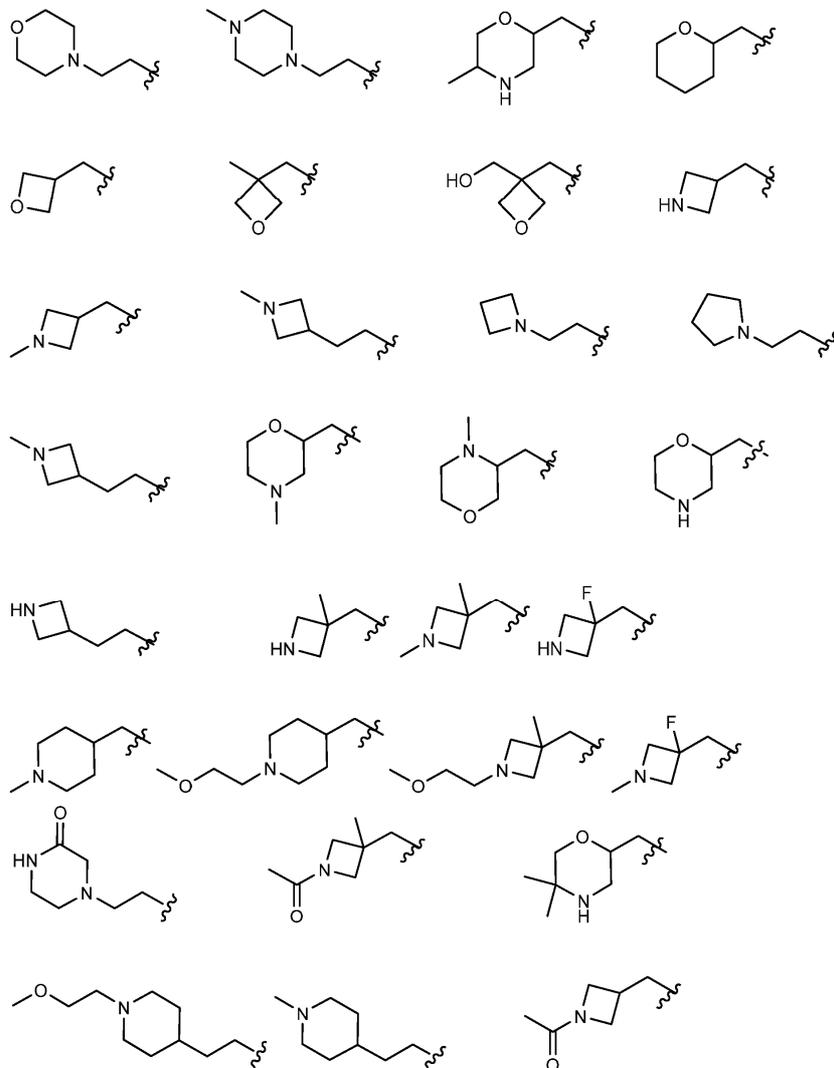
В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой гет- Ar^1C_1 - C_3 -алкил, причем гет- Ar^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещено одним или более независимо выбранными C_1 - C_6 -алкильными заместителями. В некоторых вариантах осуществления гет- Ar^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещено одним или более C_1 - C_6 -алкильными заместителями. Неограничивающие примеры гет- Ar^1C_1 - C_3 -алкила включают структуры:



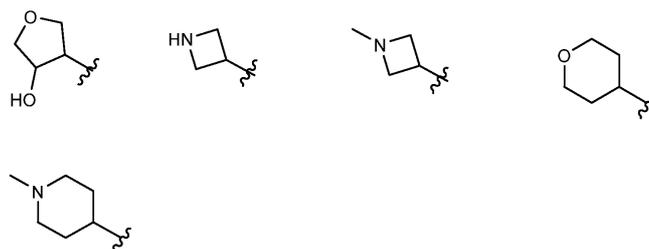
В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой $(C_3$ - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен OH. Неограничивающие примеры включают структуры:



В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой (гет-Сус^а)C₁-C₃-алкил, причем гет-Сус^а 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), гидроксид-С₁-C₆-алкила-, C₁-C₆-алкокси, (C₁-C₆-алкил)C(=O)-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкила- и фтора, или где гет-Сус^а замещен оксо. Неограничивающие примеры включают структуры:

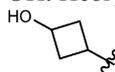


В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой гет-Сус^а, причем гет-Сус^а представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксид-С₁-C₆-алкила-, C₁-C₆-алкокси, (C₁-C₆-алкил)C(=O)-, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкила- и фтора или где гет-Сус^а замещен оксо. В некоторых вариантах осуществления гет-Сус^а является необязательно замещенным OH или C₁-C₆-алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

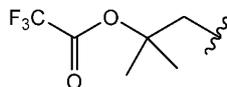


В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой C₃-C₆-циклоалкил, причем

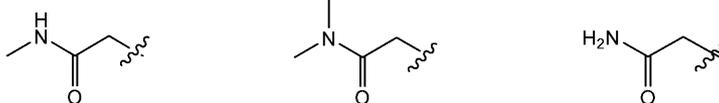
указанный циклоалкил необязательно замещен ОН. Неограничивающим примером является структура



В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой (C₁-C₄-алкил)C(=O)O-C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. Неограничивающим примером является структура



В некоторых вариантах осуществления формулы I В представляет собой (R¹R²N)C(=O)C₁-C₆-алкил, где R¹ и R² независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

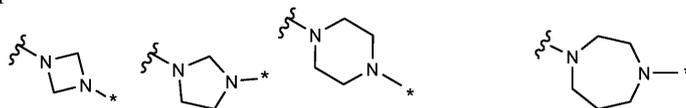


В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой (i) насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, (ii) насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, (iii) насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, имеющее два атома азота кольца, или (iv) насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем каждое из указанных колец необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой.

Фраза "имеющий два кольцевых атома азота", как она используется в данном документе, применительно к кольцу D означает, что два кольцевых атома азота кольца D представляют собой два кольцевых атома азота, изображенных в формуле I, причем один из кольцевых атомов азота связан с кольцом, содержащим X¹, X², X³ и X⁴, и другой атом азота кольца связан с группой E.

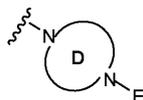
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой (i) насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, (ii) насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, (iii) насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, имеющее два атома азота кольца, или (iv) насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем каждое из указанных колец не замещено.

В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой. Фраза "содержащий два кольцевых атома азота", в контексте данного документа, когда кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, означает, что указанные кольцевые атомы азота представляют собой два атома азота, изображенные в кольце D формулы I, т.е. кольцо D может быть представлено структурами:



где волнистая линия указывает точку присоединения к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к группе E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой незамещенное насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо является замещенным оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо является замещенным C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации кольцо D

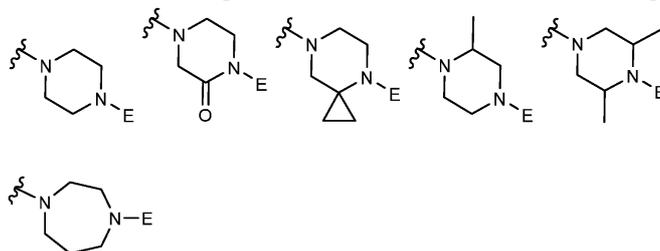
представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо является замещенным C_3-C_6 -циклопропилиденовым кольцом. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо является замещенным C_1-C_3 -алкилом, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо является незамещенным. В одном варианте реализации когда кольцо D представляет собой насыщенное 6-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, фрагменты кольца D и E формулы I



могут быть представлены структурами:



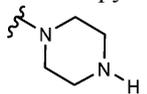
где волнистая линия указывает точку присоединения к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (б) C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным C_3-C_6 -циклопропилиденовым кольцом. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо является замещенным одной-четырьмя C_1-C_3 -алкильными группами, которые необязательно замещены 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным, или кольцо D замещено одной-четырьмя независимо выбранными C_1-C_3 -алкильными группами (каждая из которых необязательно замещена 1 атомом фтора), или кольцо D является замещенным C_3-C_6 -циклопропилидиновым кольцом или кольцо D является замещенным оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо является незамещенным. Примеры насыщенных 6- и 7-членных гетероциклических колец D включают структуры:



В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (б) C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой, и E является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным циклопропилиденовым кольцом. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным одной или двумя C_1-C_3 -алкильными группами, например, одной или двумя металльными группами.

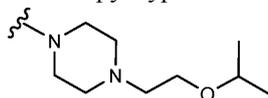
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой, и E представляет собой (а) водород, (с) (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (d) (C₁-C₆-алкил)C(=O)- необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (е) (гидрокси-C₂-C₆-алкил)C(=O)- необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (f) (C₁-C₆-алкокси)C(=O)-, (g) (C₃-C₆-циклоалкил)C(=O)-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил- или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, (h) Ar¹C₁-C₆-алкил-, (i) Ar¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)-, при этом указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкил- или C₁-C₆-алкокси, (j) гет-Ar²C₁-C₆-алкил-, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (k) гет-Ar²(C₁-C₆-алкил)C(=O)-, при этом указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкил- или C₁-C₆-алкокси, (l) гет-Ar²C(=O)-, (m) гет-Cус¹C(=O)-, (n) гет-Cус¹C₁-C₆-алкил-(o) R³R⁴NC(=O)- или (cc) гет-Ar², при этом Ar¹, гет-Ar², гет-Cус¹, R³ и R⁴ являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-7-членное гетероциклическое кольцо, причем кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное кольцо. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным циклопропилиденовым кольцом. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным одной или двумя C₁-C₃-алкильными группами, например, одной или двумя металльными группами.

В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой и E представляет собой водород. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающим примером является структура:

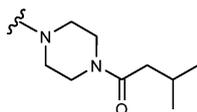


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом, или (с) оксогруппой, и E представляет собой (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным.

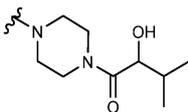
Неограничивающим примером является структура:



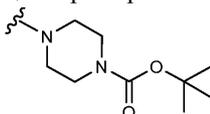
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом, или (с) оксогруппой, и E представляет собой (C₁-C₆-алкил)C(=O)-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающим примером является структура



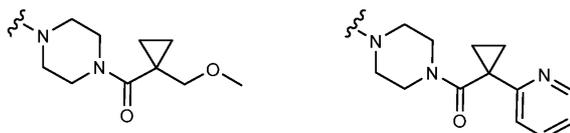
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой (гидрокси-C₂-C₆-алкил)C(=O)- необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающим примером является структура



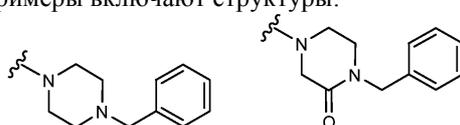
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой (C₁-C₆-алкокси)C(=O)-. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающим примером является структура



В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой (C₃-C₆-циклоалкил)C(=O)-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкилом или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, например пиридинил. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

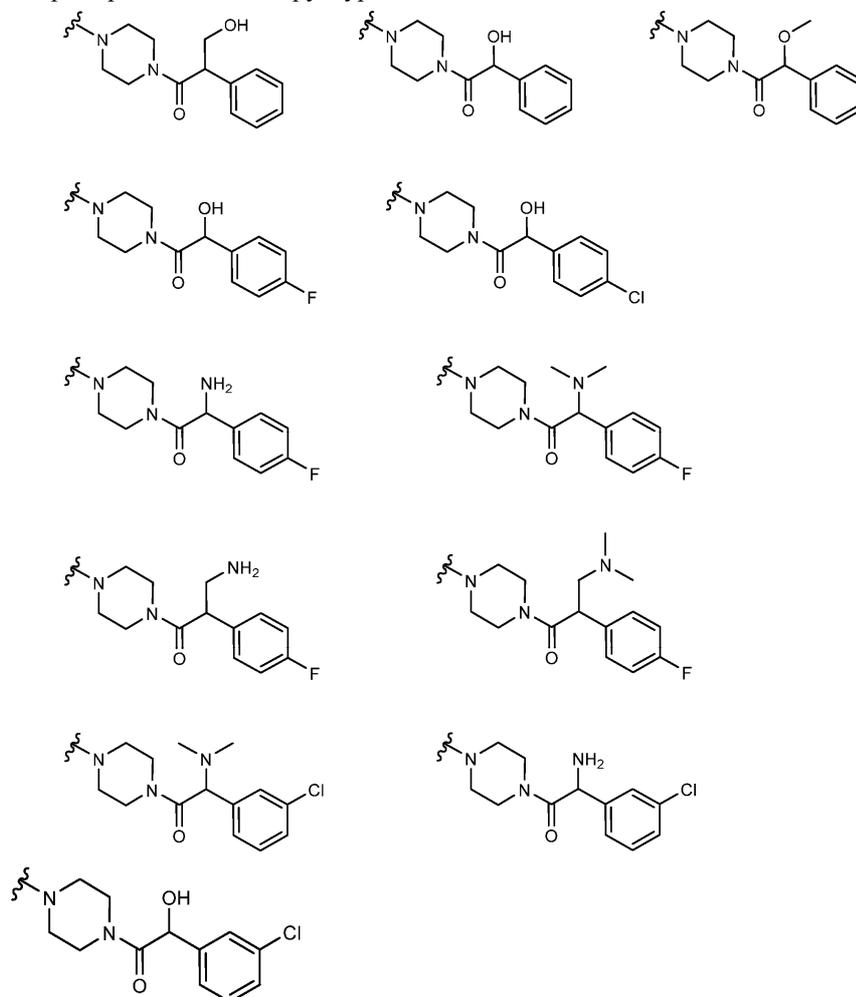


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E представляет собой Ag¹C₁-C₆-алкил-, причем Ag¹ является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным оксогруппой. В одном варианте реализации Ag¹ является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

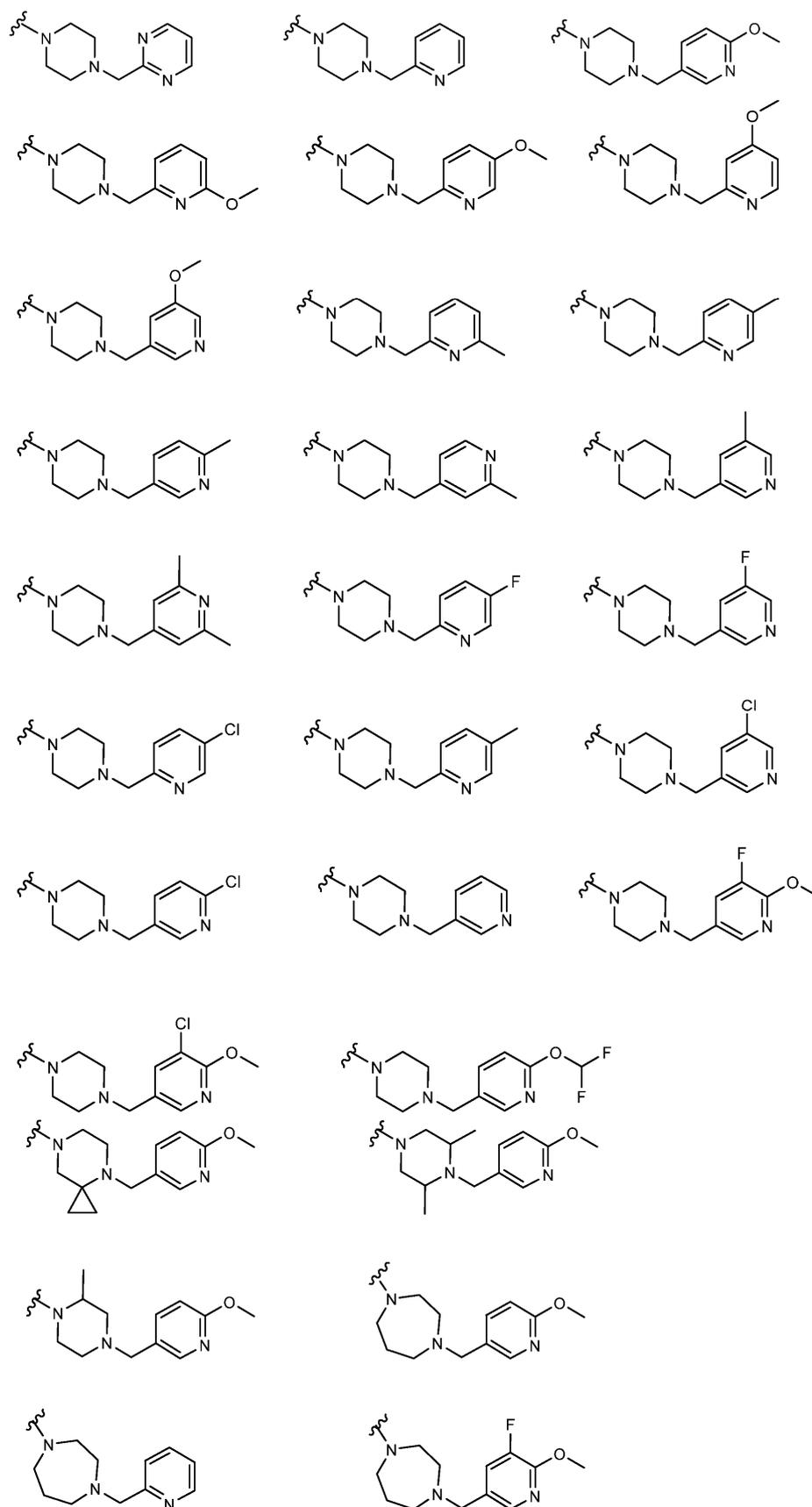


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно

тельно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E представляет собой $Ar^1(C_1-C_6$ -алкил) $C(=O)-$, при этом указанный алкильный фрагмент является необязательно замещенным OH, гидрокси- C_1-C_6 -алкилом, C_1-C_6 -алкокси, R^mR^nN- или $R^mR^nN-CH_2-$, где каждый R^m и R^n независимо представляет собой H или C_1-C_6 -алкил, и Ar^1 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации Ar^1 является незамещенным или замещен одним или более атомами галогена. Неограничивающие примеры включают структуры:

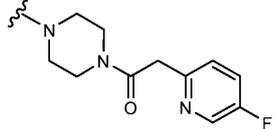


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E представляет собой гет- $Ar^2C_1-C_6$ -алкил-, при этом алкильный фрагмент является необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, и при этом гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D является замещенным циклопропилиденовым кольцом. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота. В одном варианте реализации гет- Ar^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота и необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). Неограничивающие примеры включают структуры:

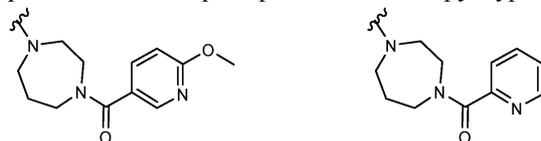


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E представляет собой гет-Ar²(C₁-

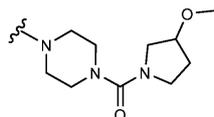
C_6 -алкил) $C(=O)-$, при этом, указанный алкильный фрагмент является необязательно замещенным OH , гидроксид- C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкокси, и при этом гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации алкильный фрагмент гет- $Ar^2(C_1-C_6$ -алкил) $C(=O)-$ является незамещенным. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота. В одном варианте реализации гет- Ar^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещен одним или более галогенами. Неограничивающий пример включает структуру:



В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH , C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой, и E представляет собой гет $Ar^2C(=O)-$, при этом гет- $Ar^2C(=O)-$ является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, при этом кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, при этом кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота. В одном варианте реализации гет- Ar^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещен C_1-C_6 -алкокси. Неограничивающие примеры включают структуры:

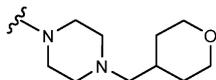


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH , C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой, и E представляет собой гет- $Suc^1C(=O)-$, при этом гет- Suc^1 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет- Suc^1 представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевым атом азота, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более независимо выбранными C_1-C_6 -алкокси заместителями. Неограничивающий пример включает структуру

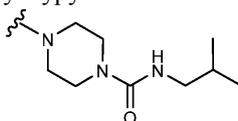


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH , C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой, и E представляет собой гет- $Suc^1C_1-C_6$ -алкил, при этом гет- Suc^1 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном вари-

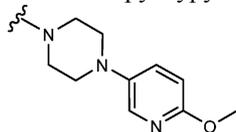
анте реализации гет-Сус¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом кислорода. В одном варианте реализации гет-Сус¹ является незамещенным. Неограничивающий пример включает структуру



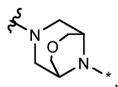
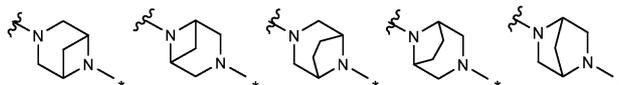
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, С₁-С₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или С₁-С₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) С₃-С₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой, и E представляет собой R³R⁴NC(=O)-, при этом R³ и R⁴ являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. Неограничивающий пример включает структуру



В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, С₁-С₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или С₁-С₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) С₃-С₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой, и E представляет собой гет-Аг², при этом гет-Аг² является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, при этом кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет-Аг² представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота. В одном варианте реализации гет-Аг² необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, С₁-С₆-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и С₁-С₆-алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации гет-Аг² представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещен С₁-С₆-алкокси. Неограничивающий пример включает структуру



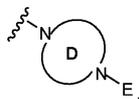
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенные 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, С₁-С₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или С₁-С₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом С₃-С₆ или (с) оксогруппой. Фраза "имеющий два кольцевых атома азота", в контексте данного документа, когда кольцо D является насыщенным 7-8-членным мостиковым гетероциклическим кольцом означает, что указанные кольцевые атомы азота представляют собой два кольцевых атома азота, изображенных в кольце D формулы I, причем один из кольцевых атомов азота связан с кольцом, содержащим X¹, X², X³ и X⁴, и другой атом азота кольца связан с группой E как изображено в формуле I. Неограничивающие примеры, когда кольцо D является насыщенным 7-9-членным мостиковым гетероциклическим кольцом, имеющим два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, включают следующие структуры:



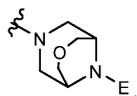
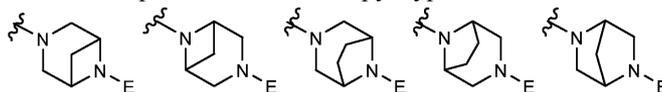
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-

четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным.

В одном варианте реализации когда кольцо D является насыщенным 7-9-членным мостиковым гетероциклическим кольцом, содержащим 2-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, фрагменты колец D и E формулы I, т.е.

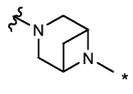


могут быть представлены неограничивающими структурами:



где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным.

В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, представлено структурой

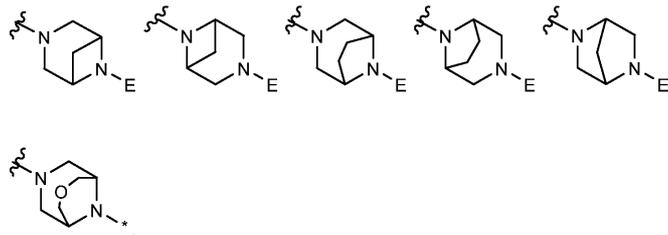


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным.

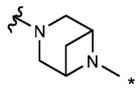
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который является кислородом, причем кольцо D необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным.

В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который является кислородом, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой, и E выбрано из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁-C₆-алкила, (c) (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкила, (d) (C₁-C₆-алкил)C(=O)-, (e) (гидрокси-C₂-C₆-алкил)C(=O)-, (f) (C₁-C₆-алкокси)C(=O)-, (g) (C₃-C₆-циклоалкил)C(=O)-, (h) Ar¹C₁-C₆-алкил-, (i) Ar¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)-, при этом указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкокси, (j) гет-Ar²C₁-C₆-алкилом-, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (k) гет-Ar²(C₁-C₆-алкил)C(=O)-, при этом указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкилом- или C₁-C₆-алкокси, (l) гет-Ar²C(=O)-, (m) гет-Cyc¹C(=O)-, (n) R³R⁴NC(=O)-, (o) Ar¹R³NC(=O)-, (p) гет-Ar²N(R³)C(=O)-, (r) (C₁-C₆-алкил)SO₂, (t) гет-Ar²SO₂-, (u) N-(C₁-C₆-алкил)пиридионила, (v) Ar¹C(=O)-, (w) Ar¹OC(=O)-, (x) (C₃-C₆-циклоалкил)CH₂C(=O)-, (y) (C₃-C₆-циклоалкил) (C₁-C₆-алкил)SO₂-, (z) Ar¹(C₁-C₆-алкил)SO₂-, (aa) гет-Cyc¹-OC(=O)-, (bb) гет-Cyc¹-CH₂-C(=O)- и (cc) гет-Ar², где Ar¹, гет-Ar², R³ и гет-Cyc¹ являются такими,

как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D выбрано из структур:

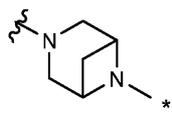


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, представлено структурой



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 E, и E выбрано из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_1 - C_6 -алкила, (c) (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкила-, (d) (C_1 - C_6 -алкил)C(=O)-, (e) (гидрокси- C_2 - C_6 -алкил)C(=O)-, (f) (C_1 - C_6 -алкокси)C(=O)-, (g) (C_3 - C_6 -циклоалкил)C(=O)-, (h) Ar^1C_1 - C_6 -алкила-, (i) $Ar^1(C_1$ - C_6 -алкил)C(=O)-, причем указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси- C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкокси, (j) гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкила-, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (k) гет- $Ar^2(C_1$ - C_6 -алкил)C(=O)-, алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси- C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкокси, (l) гет- $Ar^2C(=O)$ -, (m) гет- $Cyc^1C(=O)$ -, (o) $R^3R^4NC(=O)$ -, (p) $Ar^1N(R^3)C(=O)$ -, (q) гет- $Ar^2N(R^3)C(=O)$ -, (r) (C_1 - C_6 -алкил)SO₂-, (t) гет- Ar^2SO_2 -, (u) N-(C_1 - C_6 -алкил)пиридионила, (v) $Ar^1C(=O)$ -, (w) $Ar^1OC(=O)$ -, (x) (C_3 - C_6 -циклоалкил)CH₂C(=O)-, (y) (C_3 - C_6 -циклоалкил) (C_1 - C_6 -алкил)SO₂-, (z) $Ar^1(C_1$ - C_6 -алкил)SO₂-, (aa) гет- $Cyc^1-OC(=O)$ -, (bb) гет- $Cyc^1-CH_2-C(=O)$ - и (cc) гет- Ar^2 , где Ar^1 , гет- Ar^2 , R^3 и гет- Cyc^1 являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным.

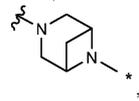
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который является кислородом, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E представляет собой H. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



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 E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



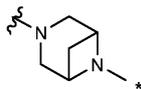
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3 - C_6 или (c) оксогруппой, и E представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



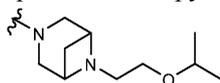
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



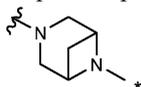
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3 - C_6 или (c) оксогруппой, и E представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



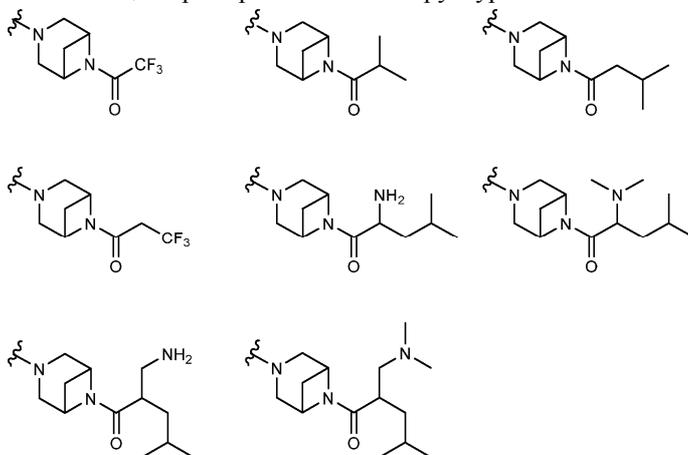
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающий пример включает структуру



В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3 - C_6 или (c) оксогруппой, и E представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкил)C(=O)-, при этом указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или $R^g R^h N-$, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

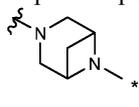


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

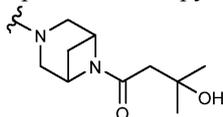


В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила,

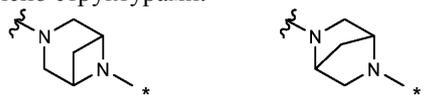
который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3 - C_6 или (c) оксогруппой, и E представляет собой (гидрокси- C_2 - C_6 -алкил)C(=O)- необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



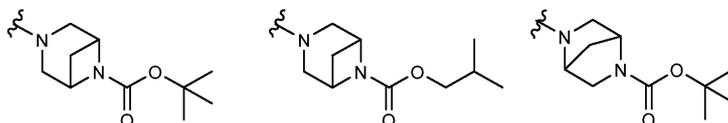
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающий пример включает структур:



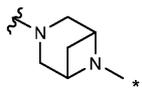
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3 - C_6 или (c) оксогруппой и E представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси)C(=O)-. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурами:



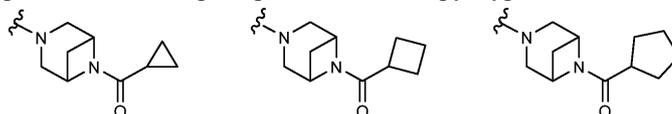
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

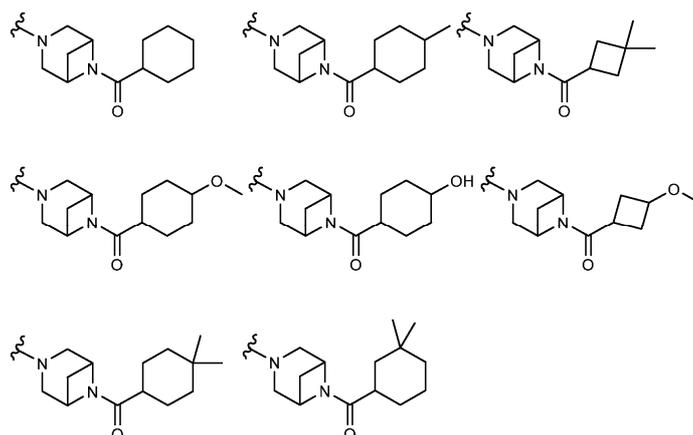


В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E представляет собой (C_3 - C_6 -циклоалкил)C(=O)-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, OH и (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкила или указанный циклоалкил замещен 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O. В одном варианте реализации E представляет собой (C_3 - C_6 -циклоалкил)C(=O)-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, OH и (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкила-. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

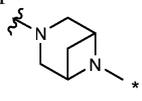


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

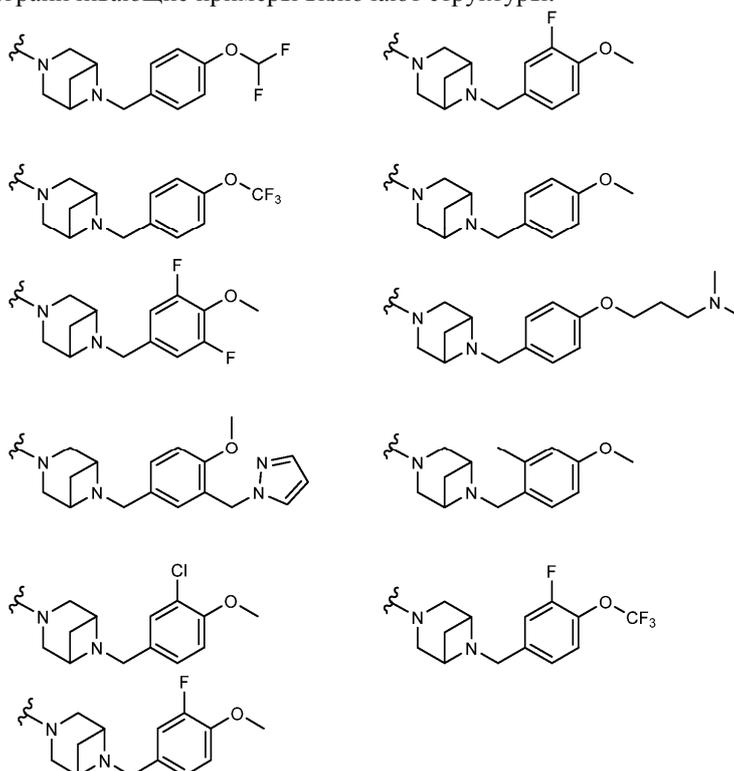




В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенные 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой Ag¹C₁-C₆-алкил-, при этом Ag¹ является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации E представляет собой Ag¹C₁-C₆-алкил-, Ag¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C₁-C₆-алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (R^pR^qN)C₁-C₆-алкокси-, где R^p и R^q независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил, и (гет-Ag^a)C₁-C₆-алкил-, где гет-Ag^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

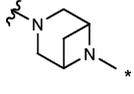


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Не ограничивающие примеры включают структуры:

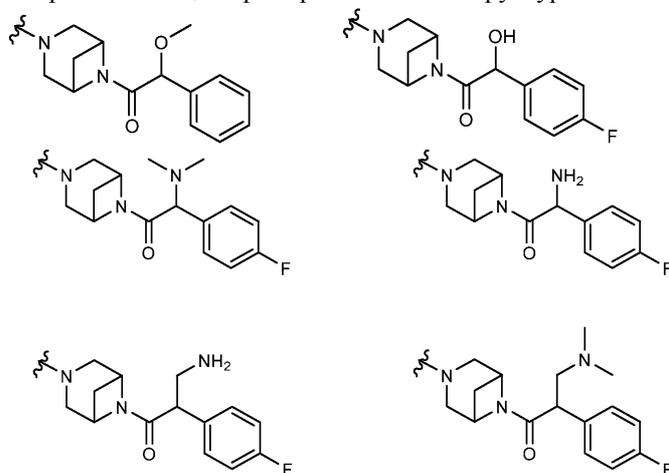


В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенные 7-9-членное

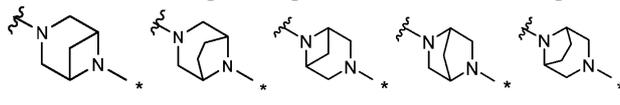
мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой Ar¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)-, причем указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидроксидом, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, R^mRⁿN- или R^mRⁿN-CH₂-, при этом каждый R^m и Rⁿ независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил, и Ar₁ является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации Ar₁ представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным одним или более атомами галогена. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



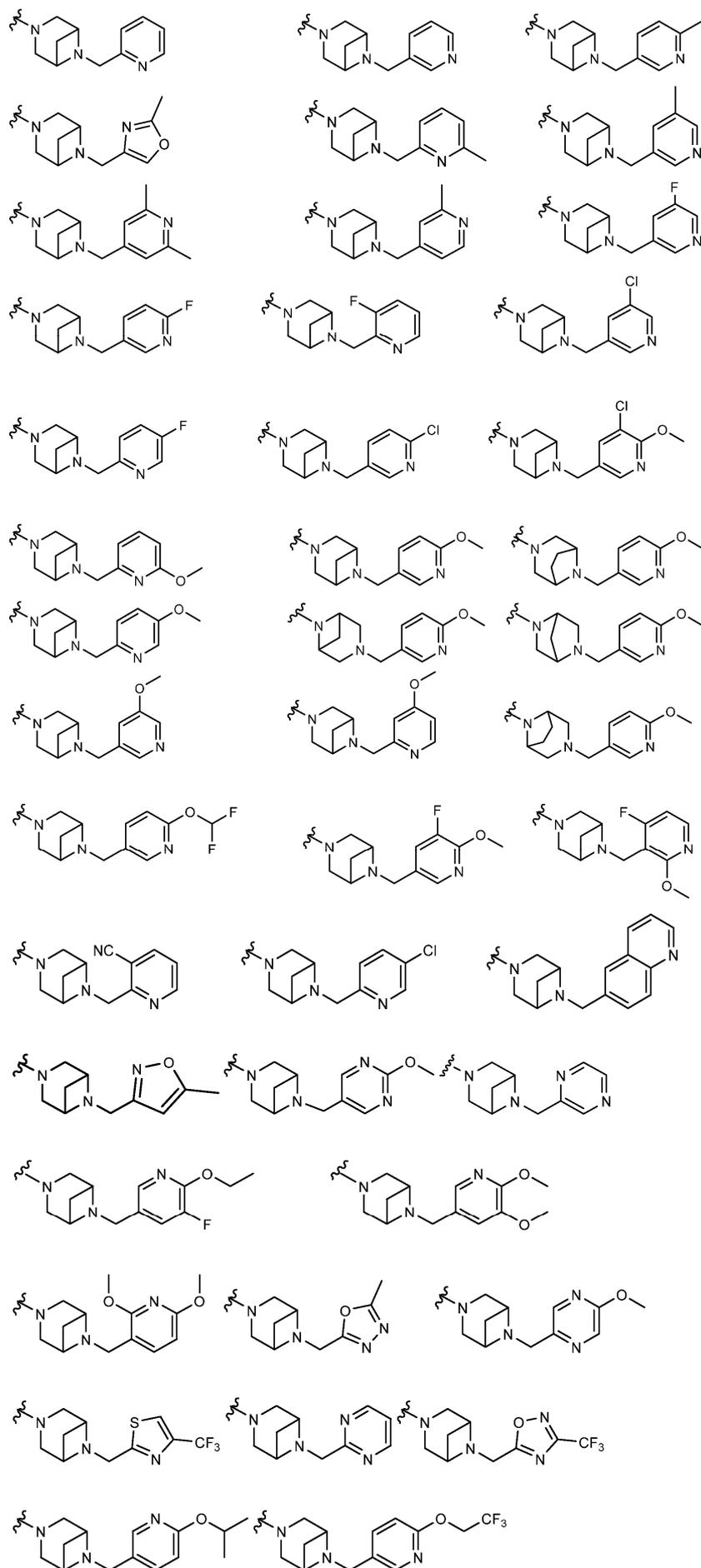
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

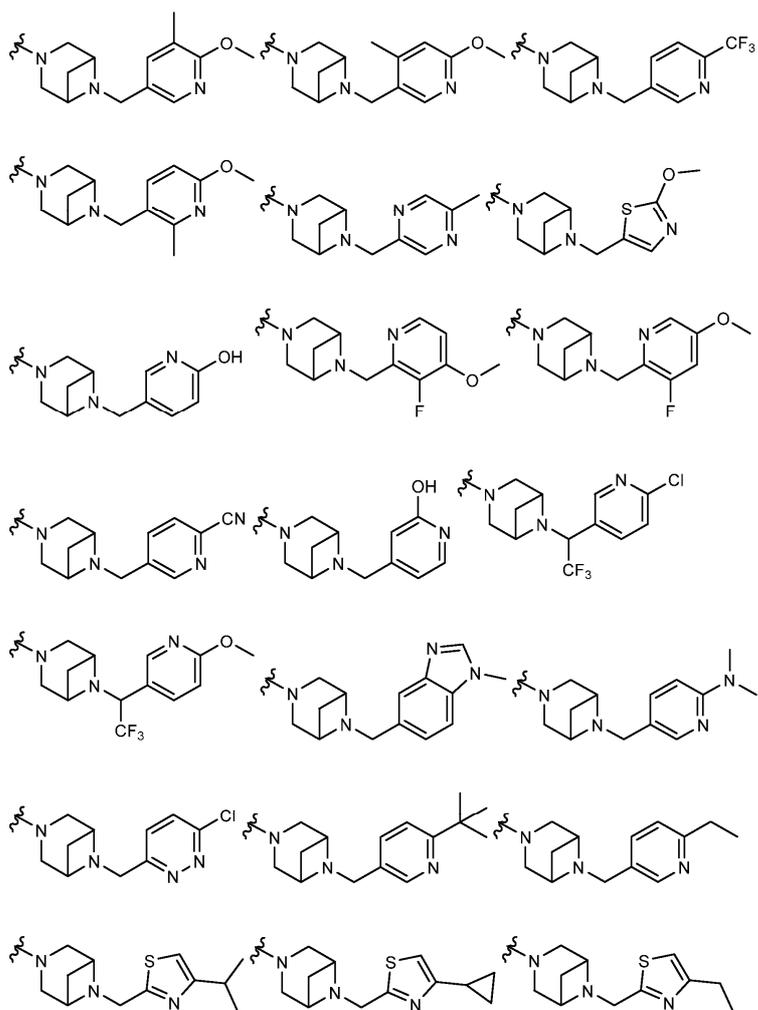


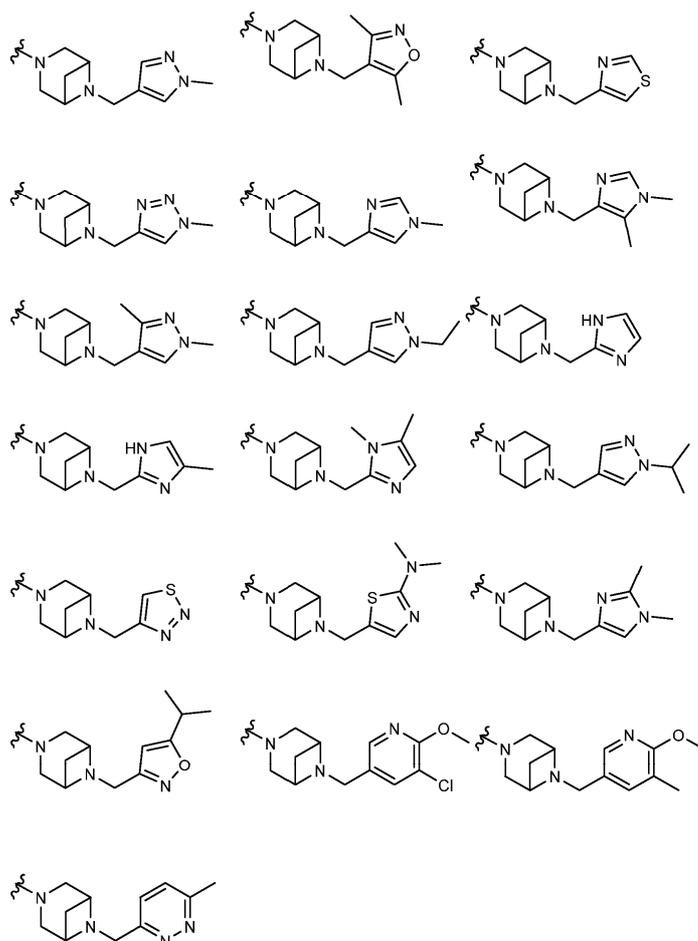
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенные 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой гет-Ar²C₁-C₆-алкил-, причем указанный алкильный фрагмент является необязательно замещенным 1-3 атомами фтора и гет-Ar² является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации гет-Ar² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота, где гет-Ar² 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), OH, C₃-C₆-циклоалкила, и R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурами:



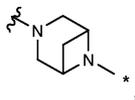
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



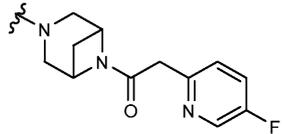




В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенные 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой гет-Ar²(C₁-C₆-алкил)C(=O)-, причем указанный алкильный фрагмент является необязательно замещенным OH, гидрокси-C₁-C₆-алкилом- или C₁-C₆-алкокси и гет-Ar² является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации алкильный фрагмент является незамещенным. В одном варианте реализации гет-Ar² представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещен одним или более галогенами. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

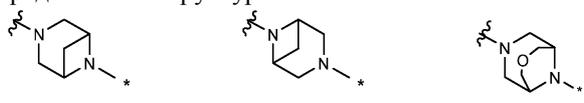


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающим примером является структура

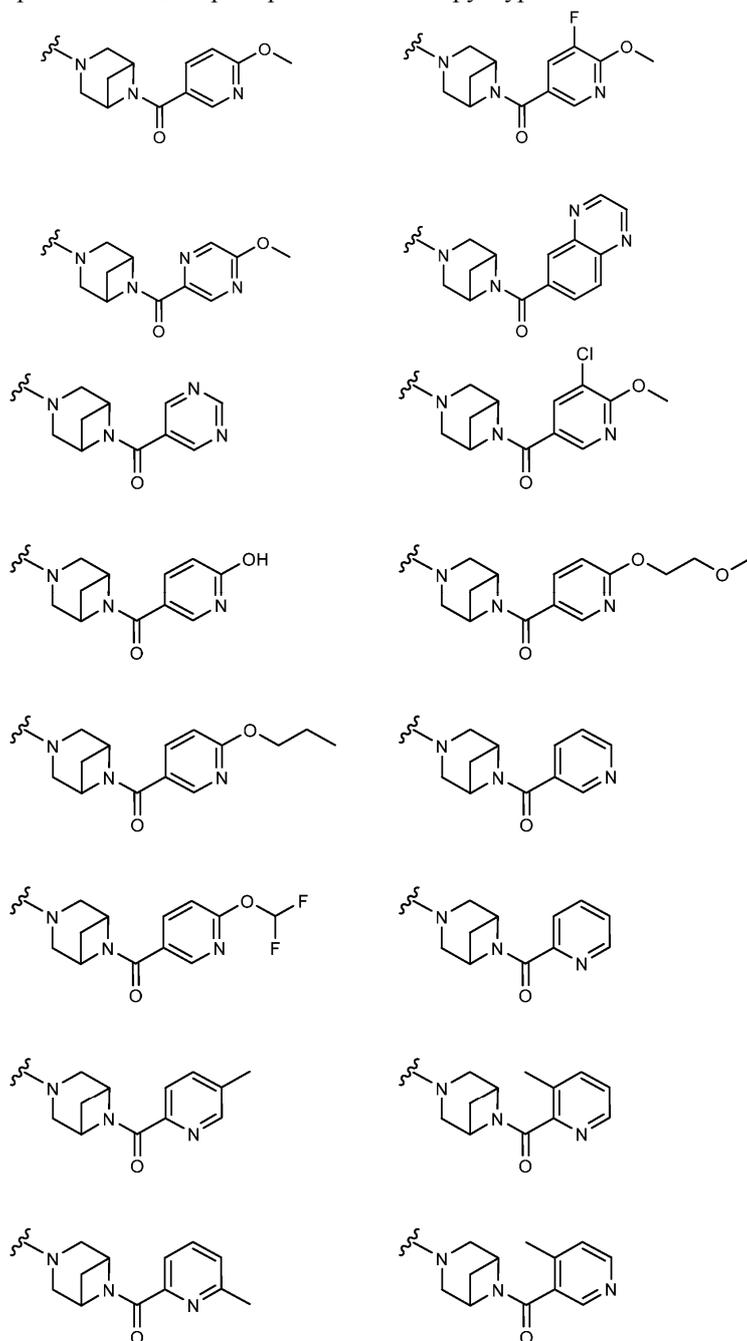


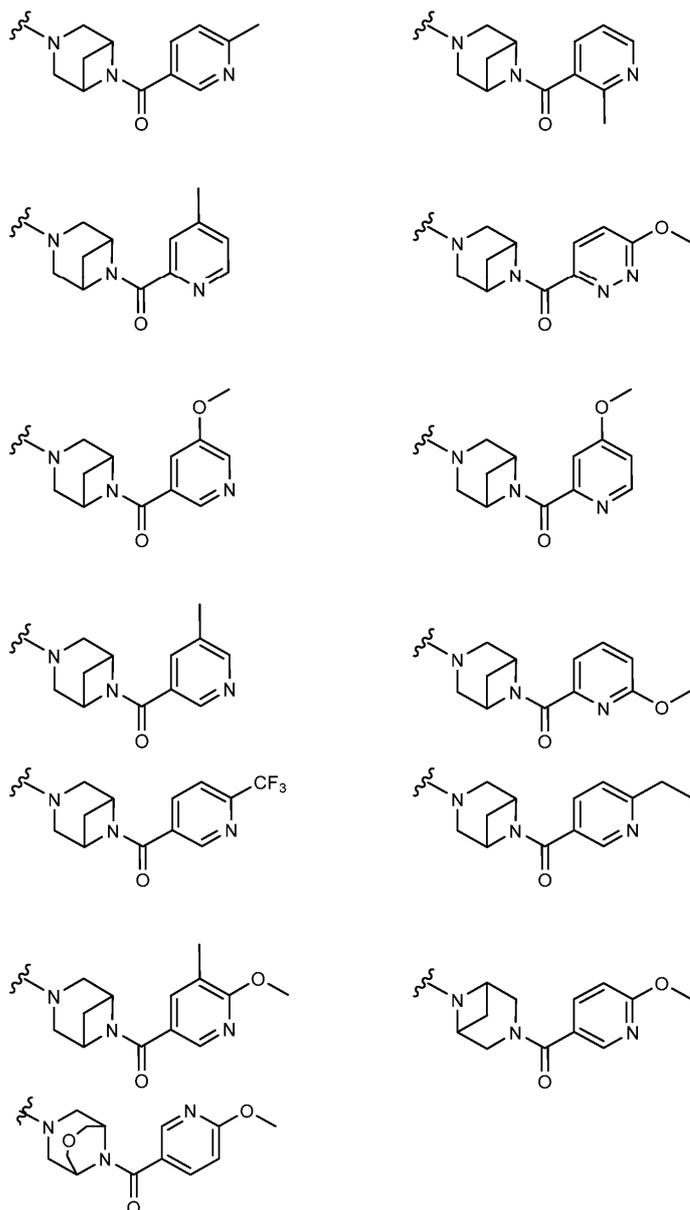
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенные 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой

$Ar^2C(=O)-$, при этом гет- Ar^2 является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота и необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и $(C_1-C_6\text{-алкокси})C_1-C_6$ -алкокси. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурами:

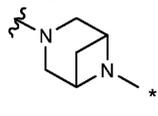


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

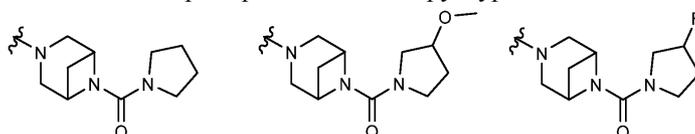


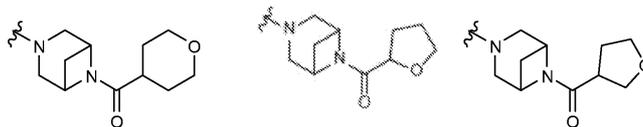


В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который является кислородом, причем указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксигруппой, и E представляет собой гет-Сус¹C(=O)-, причем гет-Сус¹ является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

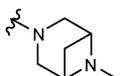


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

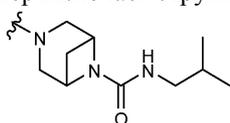




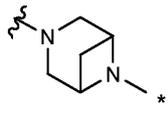
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой R³R⁴NC(=O)-, где R³ представляет собой H или C₁-C₆-алкил и R⁴ представляет собой C₁-C₆-алкил. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



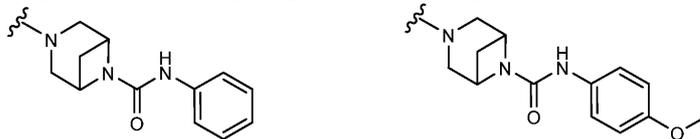
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающий пример включает структуру



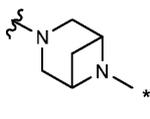
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, причем указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой Ar¹N(R³)C(=O)-, при этом Ar¹ и R³, являются такими как определено в формуле I. В одном варианте реализации Ar¹ является незамещенным или замещенным C₁-C₆-алкокси (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



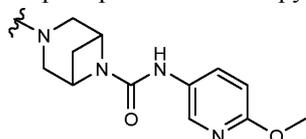
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



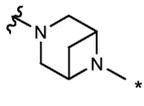
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, причем указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой гет-Ar²N(R³)C(=O)-, при этом гет-Ar² и R³, являются такими как определено в формуле I. В одном варианте реализации гет-Ar² является незамещенным или замещенным C₁-C₆-алкокси (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



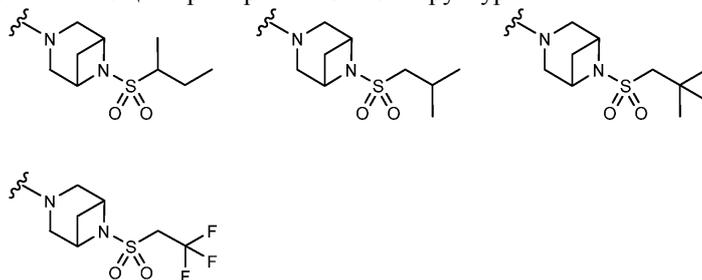
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающим примером является структура



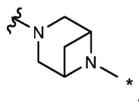
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3 - C_6 или (c) оксогруппой, и E представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкил) SO_2 -, причем алкильный фрагмент является необязательно замещенным 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



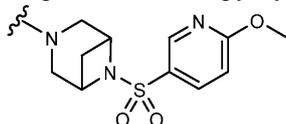
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3 - C_6 или (c) оксогруппой и E представляет собой гет- Ar^2SO_2 -, причем гет- Ar^2 является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации гет- Ar^2 является незамещенным или замещенным C_1 - C_6 -алкокси (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

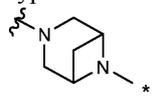


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающим примером является структура:

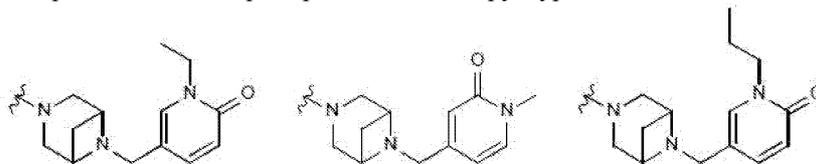


В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имею-

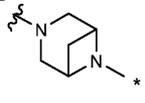
шее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой N-(C₁-C₆-алкил)пиридионил. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



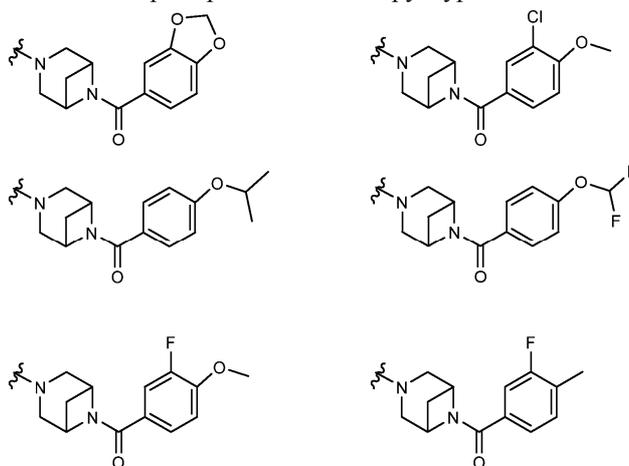
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и обязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой Ag¹C(=O)-, при этом Ag¹ является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации Ag¹ представляет собой фенил, обязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C₁-C₆-алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) или Ag¹ представляет собой фенильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным гетероциклическим кольцом содержащим два кольцевых атома кислорода. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

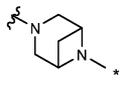


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

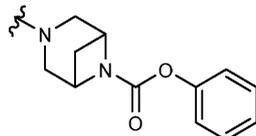


В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и обязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представ-

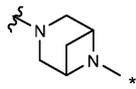
ляет $Ag^1O-C(=O)-$, при этом Ag^1 является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации Ag^1 является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



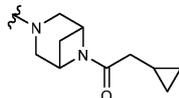
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. Неограничивающий пример включает структуру:



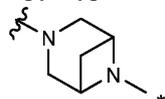
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3-C_6 или (c) оксогруппой, и E представляет собой $(C_3-C_6$ -циклоалкил) $CH_2C(=O)-$, причем алкильный фрагмент является необязательно замещенным 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



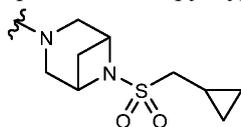
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающий пример включает структуру



В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, причем указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3-C_6 или (c) оксогруппой, и E представляет собой $(C_3-C_6$ -циклоалкил) $(C_1-C_3$ -алкил) SO_2- , при этом алкильный фрагмент является необязательно замещенным 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

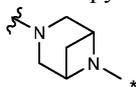


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающий пример включает структуру

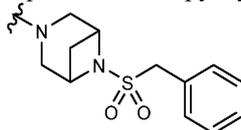


В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, причем указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1-C_3 -алкокси, который необязательно

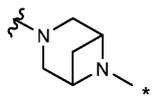
замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет Ar¹(C₁-C₆-алкил)SO₂-, при этом Ar¹ является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации Ar¹ является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающий пример включает структуру



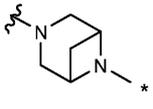
В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который является кислородом, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E представляет собой гет-Сус¹-O-C(=O)-, причем гет-Сус¹ является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



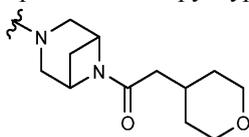
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который является кислородом, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E представляет собой гет-Сус¹-CH₂-C(=O)-, при этом гет-Сус¹ является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой



где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающий пример включает структуру



В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имею-

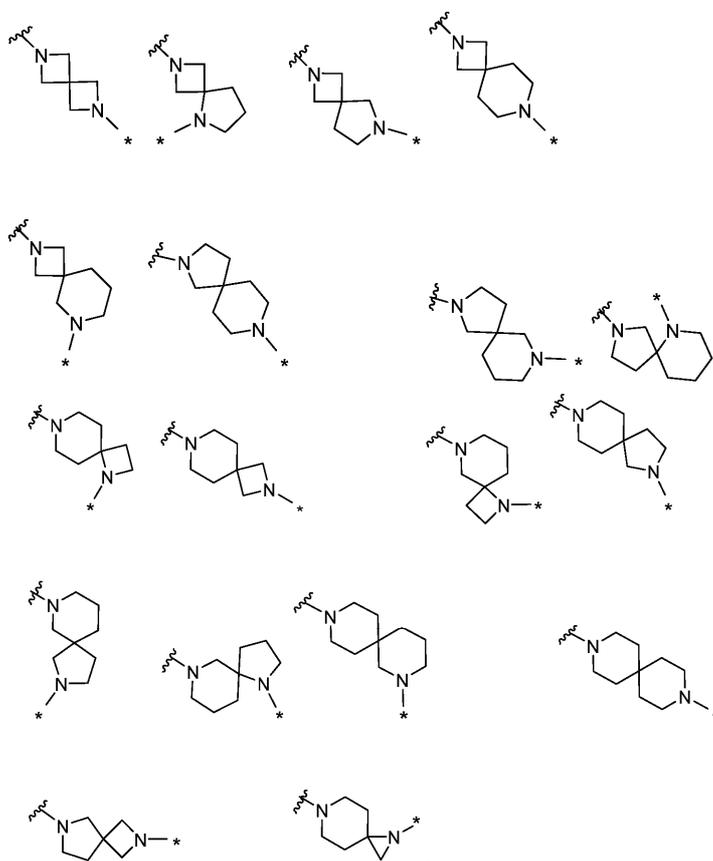
шее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, где указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой и E представляет собой гет-Ar², причем гет-Ar² является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации гет-Ar² представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, и обязательно замещен C₁-C₆-алкокси. В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурами:



где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

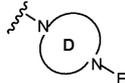


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой. Фраза "имеющий два кольцевых атома азота", в контексте данного документа, когда кольцо D является насыщенным 7-11-членным гетероспироциклическим кольцом означает, что указанные кольцевые атомы азота представляют собой два кольцевых атома азота, изображенных в кольце D формулы I, причем один из кольцевых атомов азота связан с кольцом, содержащим X¹, X², X³ и X⁴, и другой атом азота кольца связан с группой E как изображено в формуле I. Неограничивающие примеры, когда кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, включают структуры:

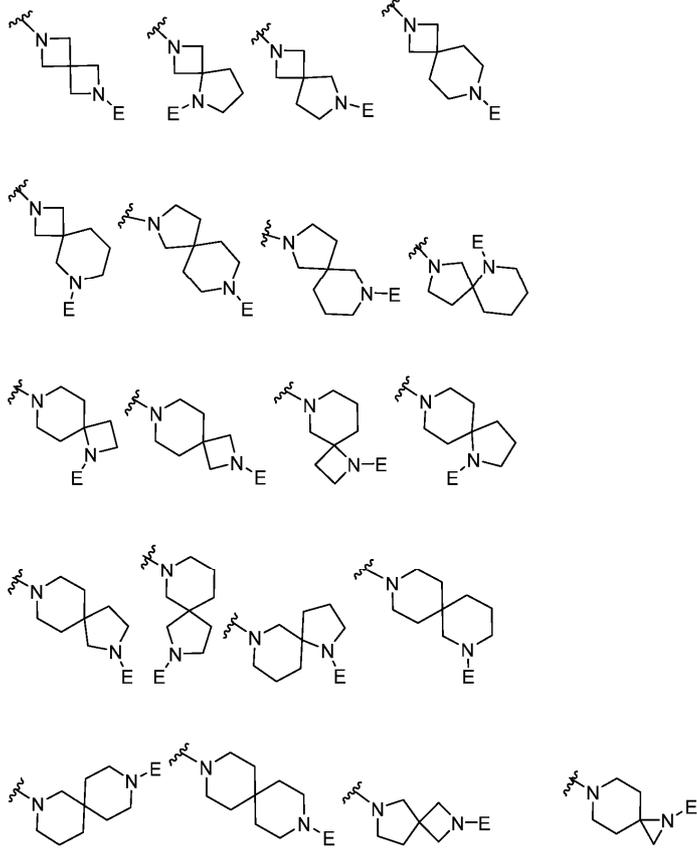


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E, причем каждое из указанных колец обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (б) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (в) оксогруппой. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным.

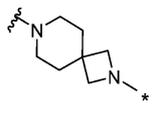
В одном варианте реализации когда кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, фрагменты кольца D и E формулы I



могут быть представлены неограничивающими структурами:



где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , причем каждое из указанных колец обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (б) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (в) оксогруппой и E является таким как определено для формулы I. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

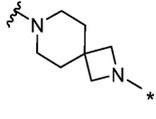


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (б) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (в) оксогруппой. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным.

В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3

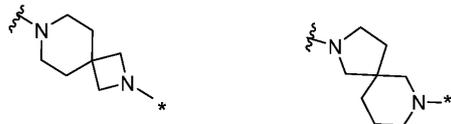
атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой, и E выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора, (d) (C₁-C₆-алкил)C(=O)-, при этом указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил, (f) (C₁-C₆-алкокси)C(=O)-, (l) гет-Ar²C(=O)-, (o) R³R⁴NC(=O)-, (m) Ar²SO₂-, (t) гет-Ar²SO₂-, (v) Ar¹C(=O)-, (cc) гет-Ar², и (dd) C₃-C₆-циклоалкил, при этом гет-Ar², Ar¹, R³ и R⁴ являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным.

В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 9-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, представлено структурой

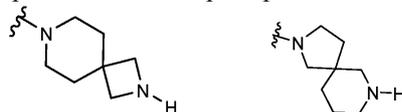


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E выбрано из группы состоящей из (a) водорода, (d) (C₁-C₆-алкокси)C(=O)- и (o) R³R⁴NC(=O)-. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным.

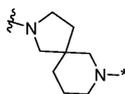
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой водород. В одном варианте реализации указанное кольцо D представлено структурами:



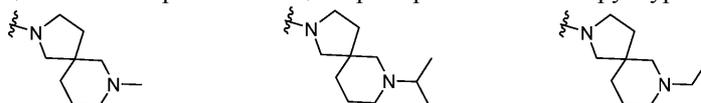
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой (b) C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации указанное кольцо D представлено структурой



где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:

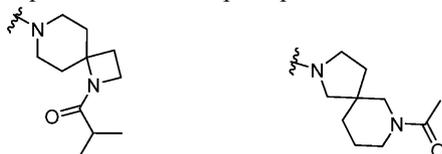


В одном варианте реализации формулы I кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C₃-C₆ или (c) оксогруппой, и E представляет собой (C₁-C₆-алкил)C(=O)-, при этом указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил. В одном ва-

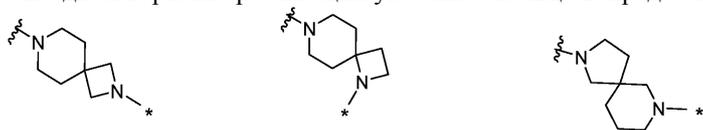
рианте реализации указанное кольцо D представлено структурами:



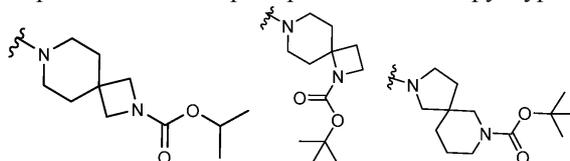
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



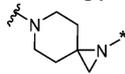
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспирочиклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкокси)C(=O)-. В одном варианте реализации указанное кольцо D представлено структурами:



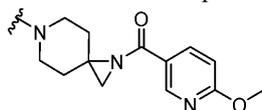
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспирочиклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой гет- Ar^2 C(=O)-, при этом гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота. В одном варианте реализации гет- Ar^2 обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1 - C_6 -алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, и обязательно замещен C_1 - C_6 -алкокси. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

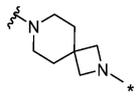


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. Неограничивающий пример включает структуру

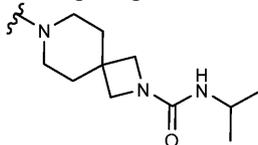


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспирочиклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой $R^3R^4NC(=O)-$, при этом R^3 и R^4 являются такими, как определено для формулы I. В одном варианте реализации R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В одном варианте реализации

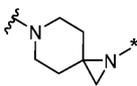
указанное кольцо D представлено структурой



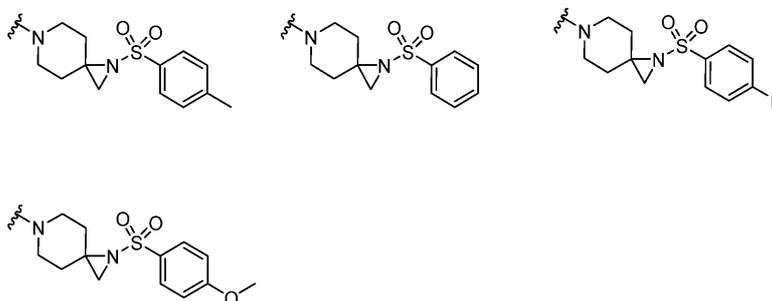
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. Неограничивающий пример включает структуру:



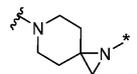
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой Ar^1SO_2 -, при этом Ar^1 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации Ar^1 представляет собой фенил, обязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1 - C_6 -алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации указанное кольцо D представлено структурой



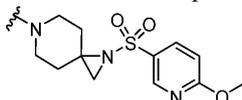
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. Неограничивающие примеры включают структуры:



В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой гет- Ar^2SO_2 -, при этом гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота. В одном варианте реализации гет- Ar^2 обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1 - C_6 -алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, и обязательно замещен C_1 - C_6 -алкокси. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации указанное кольцо D представлено структурой

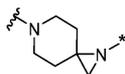


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E. Неограничивающий пример включает структуру:

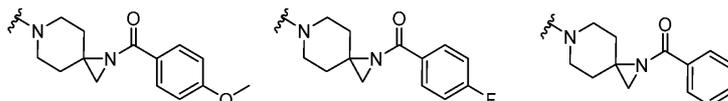


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспиро-

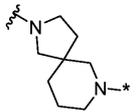
циклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой Ag¹C(=O)-, при этом Ag¹ является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации Ag¹ представляет собой фенил, обязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C₁-C₆-алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации указанное кольцо D представлено структурой



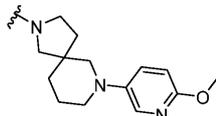
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. Неограничивающие примеры включают структуры:



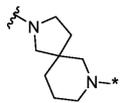
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой гет-Ag²-, при этом гет-Ag² является таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации гет-Ag² представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота. В одном варианте реализации гет-Ag² обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C₁-C₆-алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации гет-Ag² представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, и обязательно замещен C₁-C₆-алкокси. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации указанное кольцо D представлено структурой



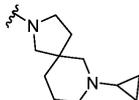
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. Неограничивающий пример включает структуру



В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой C₃-C₆-циклоалкил. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации указанное кольцо D представлено структурой

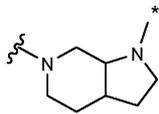


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, а звездочка указывает точку присоединения к E. Неограничивающий пример включает структуру



В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из гало-

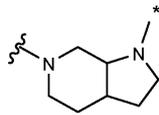
гена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой. Фраза "имеющий два кольцевых атома азота", в контексте данного документа, когда кольцо D является насыщенным 9-10-членным бициклическим конденсированным гетероциклическим кольцом означает, что указанные кольцевые атомы азота представляют собой два кольцевых атома азота, изображенных в кольце D формулы I, причем один из кольцевых атомов азота связан с кольцом, содержащим X¹, X², X³ и X⁴, и другой атом азота кольца связан с группой E, как изображено в формуле I. Конденсированные кольца включают 5,5, 5,6, 6,5 и 6,6 конденсированные кольцевые системы. В одном варианте реализации указанное кольцо D представлено структурой



где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным.

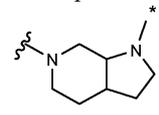
В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E является таким, как определено для формулы I.

В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой водород или (C₁-C₆-алкокси)C(=O)-. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

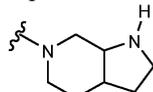


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным.

В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой водород. В одном варианте реализации кольцо D представлено структурой

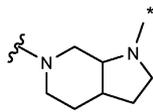


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. Неограничивающим примером является структура

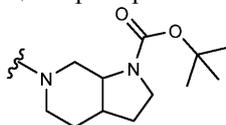


В одном варианте реализации кольцо D представляет собой насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем указанное кольцо необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой и E представляет собой (C₁-C₆-алкокси)C(=O)-. В одном варианте реализации кольцо D представлено

структурой



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 E. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. Неограничивающим примером является структура:



В одном варианте реализации формула I включает соединения формулы I-A, где

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;

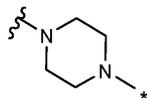
A представляет собой H, CN, Cl, CH_3 -, CH_3CH_2 -, циклопропил-, $-\text{CH}_2\text{CN}$ или $-\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_3$;

B представляет собой:

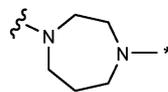
- (a) водород,
- (b) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (c) гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом,
- (d) дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом,
- (e) $(\text{C}_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (f) $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})\text{C}_1$ - C_6 -алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH и где R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);
- (g) гет- Ar^1 - C_1 - C_3 -алкил, где гет- Ar^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 C_1 - C_6 -алкильными заместителями;
- (h) $(\text{C}_3$ - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил, где указанный циклоалкил необязательно замещен OH,
- (i) гет- Cus^a - C_1 - C_3 -алкил-,
- (j) гет- Cus^a -;
- (k) C_3 - C_6 -циклоалкил-, где указанный циклоалкил необязательно замещен OH,
- (l) $(\text{C}_1$ - C_4 -алкил) $\text{C}(\text{O})\text{O}$ - C_1 - C_6 -алкил-, где каждый из C_1 - C_4 -алкильного и C_1 - C_6 -алкильного фрагментов необязательно и независимо замещены 1-3 атомами фтора, или
- (m) $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 -алкил-, где R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

гет- Cus^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, C_1 - C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидрокси- C_1 - C_6 -алкила-, C_1 - C_6 -алкокси, $(\text{C}_1$ - C_6 -алкил) $\text{C}(\text{O})$ -, $(\text{C}_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкила- и фтора или где гет- Cus^a замещен оксо;

Кольцо D представляет собой



или



где волнистая линия указывает точку присоединения к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к группе E, причем кольцо D необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой;

E представляет собой:

- (a) водород,
- (c) $(\text{C}_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (d) $(\text{C}_1$ - C_6 -алкил) $\text{C}(\text{O})$ -, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или заместителем $\text{R}^g\text{R}^h\text{N}$ -, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил,
- (e) (гидрокси- C_2 - C_6 -алкил) $\text{C}(\text{O})$ -, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (f) $(\text{C}_1$ - C_6 -алкокси) $\text{C}(\text{O})$ -,
- (g) $(\text{C}_3$ - C_6 -циклоалкил) $\text{C}(\text{O})$ -, где указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, OH и $(\text{C}_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -

алкила, или указанный циклоалкил замещен 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O,

(h) $Ar^1C_1-C_6$ -алкил-,

(i) $Ar^1(C_1-C_6$ -алкил) $C(=O)$ -, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси- C_1-C_6 -алкилом, C_1-C_6 -алкокси, R^mR^nN - или $R^mR^nN-CH_2$ -, где каждый R^m и R^n независимо представляет собой H или C_1-C_6 -алкил,

(j) гет- $Ar^2C_1-C_6$ -алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,

(k) гет- $Ar^2(C_1-C_6$ -алкил) $C(=O)$ -, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси- C_1-C_6 -алкилом или C_1-C_6 -алкокси,

(l) гет- $Ar^2C(=O)$ -,

(m) гет- $Cус^1C(=O)$ -,

(n) гет- $Cус^1C_1-C_6$ -алкил-,

(o) $R^3R^4NC(=O)$ -, или (сс) гет- Ar^2 ;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_1-C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN -, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C_1-C_6 -алкил, $(R^pR^qN)C_1-C_6$ -алкокси-, где R^p и R^q независимо представляют собой H или C_1-C_6 -алкил, и (гет- Ar^a) C_1-C_6 -алкил-, где гет- Ar^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, или Ar^1 представляет собой фенильное кольцо, сконденсированное с 5-6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота, где гет- Ar^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_1-C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), $(C_1-C_6$ -алкокси) C_1-C_6 -алкила-(необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN -, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C_1-C_6 -алкил, OH, $(C_1-C_6$ -алкокси) C_1-C_6 -алкокси- и C_3-C_6 -циклоалкил;

гет- $Cус^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 -алкокси и галогена; и

R^4 представляет собой C_1-C_6 -алкил.

В одном варианте реализации формулы I-A кольцо D является незамещенным.

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

В одном варианте реализации формулы I-A A представляет собой CN.

В одном варианте реализации формулы I-A кольцо D является незамещенным; X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CH; и A представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления формулы I-A B представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

В одном варианте реализации формулы I-A B представляет собой $(C_1-C_6$ -алкокси) C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидрокси- C_2-C_6 -алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом.

В одном варианте реализации формулы I-A B представляет собой $(C_1-C_6$ -алкокси) C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления формулы I-A B представляет собой $(C_1-C_6$ -алкокси) C_2-C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

В одном варианте реализации формулы I-A B представляет собой гидрокси- C_2-C_6 -алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации алкильный фрагмент является незамещенным.

В одном варианте реализации формулы I-A кольцо D является незамещенным; X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; и B представляет собой $(C_1-C_6$ -алкокси) C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидрокси- C_2-C_6 -алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом.

В одном варианте реализации формулы I-A кольцо D является незамещенным; X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; A является CN; и B представляет собой $(C_1-C_6$ -алкокси) C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой $(C_1-C_6$ -алкокси) C_2-C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

В одном варианте реализации формулы I-A кольцо D является незамещенным; X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой гидрокси- C_2-C_6 -алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом.

замещен ОН, гидрокси-С₁-С₆-алкил- или С₁-С₆-алкокси и Ag¹ является таким, как определено для формулы I-A. В одном варианте реализации Ag¹ представляет собой незамещенный фенил. В одном варианте реализации В представляет собой гидрокси-С₂-С₆-алкил-, причем алкильный фрагмент является незамещенным.

В одном варианте реализации формулы I-A кольцо D является незамещенным; X² представляет собой N; X¹, X³ и X⁴ представляют собой СН; А является CN; В представляет собой С₁-С₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 фторами, (С₁-С₆-алкокси)С₁-С₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 фторами, или (гет-Сус^а)С₁-С₃-алкил-; и Е представляет собой Ag¹С₁-С₆-алкил- или Ag¹(С₁-С₆-алкил)С(=О)-, где алкильный фрагмент необязательно замещен ОН, гидрокси-С₁-С₆-алкил- или С₁-С₆-алкокси и гет-Сус^а и Ag¹ такие, как определено для формулы I-A.

В одном варианте реализации формулы I-A кольцо D является незамещенным; X² представляет собой N; X¹, X³ и X⁴ представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой С₁-С₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и Е представляет собой Ag¹(С₁-С₆-алкил)С(=О)-, причем указанный алкильный фрагмент необязательно замещен ОН, гидрокси-С₁-С₆-алкил- или С₁-С₆-алкокси и Ag¹ является таким, как определено для формулы I-A.

В одном варианте реализации формулы I-A кольцо D является незамещенным; X² представляет собой N; X¹, X³ и X⁴ представляют собой СН; А является CN; В представляет собой (С₁-С₆-алкокси)С₁-С₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и Е представляет собой Ag¹С₁-С₆-алкил- и Ag¹ такой, как определено для формулы I-A.

В одном варианте реализации формулы I-A кольцо D является незамещенным; X² представляет собой N; X¹, X³ и X⁴ представляют собой СН; А является CN; В представляет собой (гет-Сус^а)С₁-С₃-алкил-; и Е представляет собой Ag¹С₁-С₆-алкил- и гет-Сус^а и Ag¹ имеют значения, определенные для формулы I-A.

В одном варианте реализации формула I включает соединения формулы I-B, где

X¹, X², X³ и X⁴ независимо представляют собой СН, CF или N, где ноль, один или два из X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой N;

А представляет собой H, CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, циклопропил, -CH₂CN или -CH(CN)CH₃;

В представляет собой:

(a) водород,

(b) С₁-С₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(c) гидрокси-С₂-С₆-алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или С₃-С₆-циклоалкилиденовым кольцом,

(d) дигидрокси-С₃-С₆-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен С₃-С₆-циклоалкилиденовым кольцом,

(e) (С₁-С₆-алкокси)С₁-С₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(f) (R¹R²N)С₁-С₆-алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен ОН и где R¹ и R² независимо представляют собой H или С₁-С₆-алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

(g) гет-Ag¹С₁-С₃-алкил, где гет-Ag¹ 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 С₁-С₆-алкильными заместителями;

(h) (С₃-С₆-циклоалкил)С₁-С₃-алкил, где указанный циклоалкил необязательно замещен ОН,

(i) (гет-Сус^а)С₁-С₃-алкил-,

(j) гет-Сус^а-;

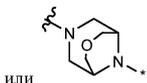
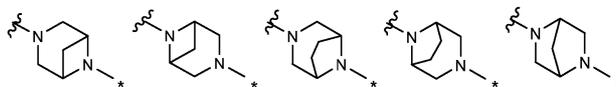
(k) С₃-С₆-циклоалкил-, где указанный циклоалкил необязательно замещен ОН,

(l) (С₁-С₄-алкил)С(=О)О-С₁-С₆-алкил-, где каждый из С₁-С₄-алкильного и С₁-С₆-алкильного фрагментов необязательно и независимо замещены 1-3 атомами фтора, или

(m) (R¹R²N)С(=О)С₁-С₆-алкил-, где R¹ и R² независимо представляют собой H или С₁-С₆-алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

гет-Сус^а- 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 ОН, С₁-С₆-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидрокси-С₁-С₆-алкила-, С₁-С₆-алкокси, (С₁-С₆-алкил)С(=О)-, (С₁-С₆-алкокси)С₁-С₆-алкила- и фтора или где гет-Сус^а замещен оксо;

Кольцо 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 E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой;

E представляет собой:

- (a) водород,
- (b) C_1 - C_6 -алкил,
- (c) (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-,
- (d) (C_1 - C_6 -алкил)C(=O)-,
- (e) (гидрокси- C_2 - C_6 -алкил)C(=O)-,
- (f) (C_1 - C_6 -алкокси)C(=O)-,
- (g) (C_3 - C_6 -циклоалкил)C(=O)-, (h) Ar^1C_1 - C_6 -алкил-,
- (i) $Ar^1(C_1$ - C_6 -алкил)C(=O)-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси- C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси, R^mR^nN - или $R^mR^nN-CH_2$ -, где каждый R^m и R^n независимо представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил,
- (j) гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,
- (k) гет- $Ar^2(C_1$ - C_6 -алкил)C(=O)-, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси- C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкокси,
- (l) гет- $Ar^2C(=O)$ -,
- (m) гет- $C_{\text{ус}}^1C(=O)$ -,
- (n) $R^3R^4NC(=O)$ -,
- (o) $Ar^1R^3NC(=O)$ -,
- (p) гет- $Ar^2N(R^3)C(=O)$ -,
- (q) (C_1 - C_6 -алкил) SO_2 -, где алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,
- (r) гет- Ar^2SO_2 -,
- (s) N-(C_1 - C_6 -алкил)пиридинонил,
- (t) $Ar^1C(=O)$ -,
- (u) $Ar^1O-C(=O)$ -,
- (v) (C_3 - C_6 -циклоалкил) $CH_2C(=O)$ -,
- (w) (C_3 - C_6 -циклоалкил)(C_1 - C_6 -алкил) SO_2 -,
- (x) $Ar^1(C_1$ - C_6 -алкил) SO_2 -,
- (y) гет- $C_{\text{ус}}^1-OC(=O)$ -,
- (z) гет- $C_{\text{ус}}^1-CH_2-C(=O)$ - или
- (aa) гет- Ar^2 ;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_1 - C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C_1 - C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN -, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, (R^pR^qN) C_1 - C_6 -алкокси-, где R^p и R^q независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, и (гет- Ar^a) C_1 - C_6 -алкил-, где гет- Ar^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, или Ar^1 представляет собой фенильное кольцо, сконденсированное с 5-6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота, где гет- Ar^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_1 - C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C_1 - C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкила-(необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN -, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, OH, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкокси- и C_3 - C_6 -циклоалкил;

гет- $C_{\text{ус}}^1$ 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 C_1 - C_6 -алкокси и галогена;

R^3 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил и

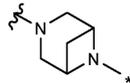
R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

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

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

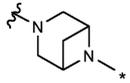
В одном варианте реализации формулы I-B A представляет собой CN.

В одном варианте реализации формулы I-B кольцо 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 E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой.

В одном варианте реализации формулы I-B кольцо 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 E, причем кольцо D является незамещенным.

В одном варианте реализации формулы I-B В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом; гет- Ag^1C_1 - C_3 -алкил-; или

(гет- $Cус^a$) C_1 - C_3 -алкил-; где гет- Ag^1 и гет- $Cус^a$ являются такими, как определено для формулы I-B.

В некоторых вариантах осуществления формулы I-B, В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления формулы I-B, В представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В одном варианте реализации формулы I-B В представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом.

В одном варианте реализации формулы I-B В представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления формулы I-B, В представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) C_2 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

В одном варианте реализации формулы I-B В представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации алкильный фрагмент группы В является незамещенным.

В одном варианте реализации формулы I-B В представляет собой гет- Ag^1C_1 - C_3 -алкил-, причем гет- Ag^1 является таким, как определено для формулы I-B

В одном варианте реализации формулы I-B В представляет собой (гет- $Cус^a$) C_1 - C_3 -алкил-; где гет- $Cус^a$ является таким, как определено для формулы I-B.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; и В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления формулы I-B, В представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А является CN; и В представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации,

X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляет собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А является CN; и В представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляет собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

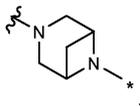
В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; и В представляет собой гидрокси- C_3 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации алкильный фрагмент группы В является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; и В представляет собой гет- Ag^1C_1 - C_3 -алкил-, причем гет- Ag^1 является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН. В

одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

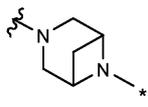
В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А является CN; и В представляет собой (гет-Сус^а)C₁-C₃-алкил-; где гет-Сус^а является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; и кольцо D представляет собой



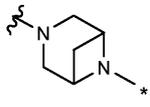
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой. В одном варианте реализации формулы I-B указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А является CN; В представляет собой (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора или гидроксид-С₂-C₆-алкил-, где алкильный фрагмент необязательно замещен C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо D представляет собой



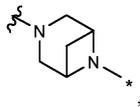
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой. В одном варианте реализации формулы I-B указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой гидроксид-С₃-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом; и кольцо 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 Е, причем кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

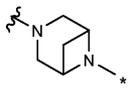
В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; и В представляет собой гет-Аг¹C₁-C₃-алкил-, причем гет-Аг¹ является таким, как определено для формулы I-B; и кольцо 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 Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b)

C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой. В одном варианте реализации формулы I-B кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

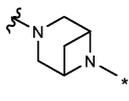
В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; А представляет собой CN; и В представляет собой (гет-Сус^а) C_1 - C_3 -алкил-; причем гет-Сус^а является таким, как определено для формулы I-B; и кольцо 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 Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой. В одном варианте реализации формулы I-B кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

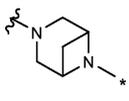
В одном варианте реализации формулы I-B Е представляет собой гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, гет- $Ar^2C(=O)-$, $Ar^1R^3NC(=O)-$ или (C_1 - C_6 -алкил) SO_2- , при этом гет- Ar^2 , Ar^1 и R^3 являются такими, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и О, является необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1 - C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора).

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH; А представляет собой CN; В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



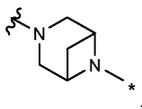
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и Е представляет собой гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, гет- $Ar^2C(=O)-$, $Ar^1R^3NC(=O)-$ или (C_1 - C_6 -алкил) SO_2- , при этом гет- Ar^2 , Ar^1 и R^3 представляют собой, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации формулы I-B указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH; А представляет собой CN; В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



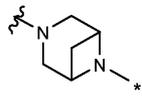
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и Е представляет собой гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора. В одном варианте реализации формулы I-B указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет

собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



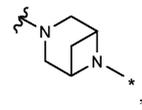
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и Е представляет собой гет- $Ar^2C(=O)-$, при этом гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации формулы I-B указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой

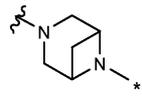


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и Е представляет собой $Ar^1R^3NC(=O)-$, при этом Ar^1 является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации формулы I-B указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



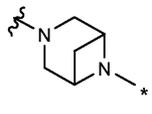
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и Е представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкил) SO_2- . В одном варианте реализации формулы I-B указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой СН. В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой СН или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидрокси- C_3 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом; кольцо 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 Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и Е представляет собой гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, гет- $Ar^2C(=O)-$, $Ar^1R^3NC(=O)-$

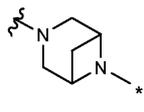
или (C₁-C₆-алкил)SO₂-, при этом гет-Ar², Ar¹ и R³ предсоставляют собой, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН или X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



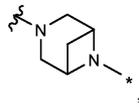
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и Е представляет собой гет-Ar²C₁-C₆-алкил, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, гет-Ar²C(=O)-, Ar¹R³NC(=O)- или (C₁-C₆-алкил)SO₂-, при этом гет-Ar², Ar¹ и R³ являются такими, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N, и X², X³ и X⁴ представляют собой СН; или X¹ и X³ представляют собой N, и X² и X⁴ представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой гидрокси-C₂-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой



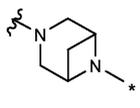
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и Е представляет собой гет-Ar²C₁-C₆-алкил, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, гет-Ar²C(=O)-, Ar¹R³NC(=O)- или (C₁-C₆-алкил)SO₂-, при этом гет-Ar², Ar¹ и R³ являются такими, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N, и X², X³ и X⁴ представляют собой СН; или X¹ и X³ представляют собой N, и X² и X⁴ представляют собой СН; А представляет собой CN; и В представляет собой гет-Ar¹C₁-C₃-алкил-, причем гет-Ar¹ является таким, как определено для формулы I-B; кольцо D представляет собой



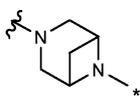
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к Е, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и Е представляет собой гет-Ar²C₁-C₆-алкил, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, гет-Ar²C(=O)-, Ar¹R³NC(=O)- или (C₁-C₆-алкил)SO₂-, при этом гет-Ar², Ar¹ и R³ являются такими, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N, и X², X³ и X⁴ представляют собой СН; или X¹ и X³ представляют собой N, и X² и X⁴ представляют собой СН; А представляет собой CN; и В представляет собой (гет-Сус^а)C₁-C₃-алкил-, причем гет-Сус^а является таким, как определено для формулы I-B; кольцо D представляет собой



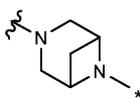
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и E представляет собой гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил, при этом алкильный фрагмент обязательно замещен 1-3 атомами фтора, гет- $Ar^2C(=O)$ -, $Ar^1R^3NC(=O)$ - или $(C_1$ - C_6 -алкил) SO_2 -, при этом гет- Ar^2 , Ar^1 и R^3 являются такими, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B, X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, обязательно замещенный C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой



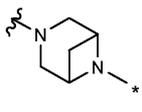
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и E представляет собой гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил, при этом алкильный фрагмент обязательно замещен 1-3 атомами фтора и гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, является обязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1 - C_6 -алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, обязательно замещенный C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой



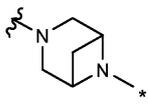
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и E представляет собой гет- $Ar^2C(=O)$ -, при этом гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, является обязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1 - C_6 -алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, обязательно замещенный C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой



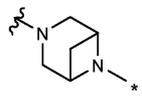
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой; и E представляет собой $Ar^1R^3NC(=O)-$, при этом Ar^1 и R^3 , являются такими как определено формулой I-B. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, обязательно замещенный C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом; кольцо 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 E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой; и E представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкил) SO_2- . В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

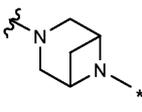
В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, обязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо 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 E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой; и E представляет собой гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил, при этом алкильный фрагмент обязательно замещен 1-3 атомами фтора, гет- $Ar^2C(=O)-$, $Ar^1R^3NC(=O)-$ или $(C_1$ - C_6 -алкил) SO_2- , при этом гет- Ar^2 , Ar^1 и R^3 являются такими, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N и X^2 и X^4 представляют собой CH.

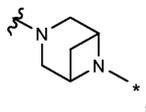
В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, обязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо 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 E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой; и E представляет собой гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил, при этом алкильный фрагмент обязательно замещен 1-3 атомами фтора и гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет- Ar^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержа-

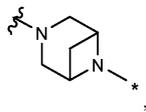
шее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, является необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C₁-C₆-алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН или X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



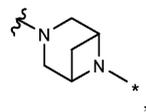
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и E представляет собой гет-Ar²C(=O)-, при этом гет-Ar² является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации указанное кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет-Ar² 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 X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН или X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



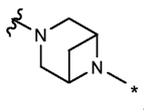
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и E представляет собой Ar¹R³NC(=O)-, при этом Ar¹ и R³, являются такими как определено формулой I-B. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН или X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; кольцо D представляет собой



где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и E представляет собой (C₁-C₆-алкил)SO₂-. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН.

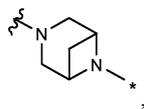
В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой СН или X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой СН; А представляет собой CN; В представляет собой гидрокси-C₂-C₆-алкил; кольцо D представляет собой



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 E; и E представляет собой гет- $Ar^2C_1-C_6$ -алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или гет- $Ar^2C(=O)$, где гет- Ar^2 необязательно замещен одним или

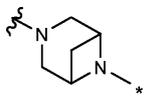
несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гет- Ar^2 представляет собой, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидрокси- C_2-C_6 -алкил; кольцо D представляет собой



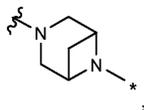
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E; и E представляет собой гет- $Ar^2C_1-C_6$ -алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, где гет- Ar^2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гет- Ar^2 представляет собой, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH или X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидрокси- C_2-C_6 -алкил; кольцо D представляет собой



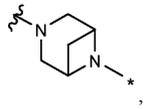
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E; и E представляет собой гет- $Ar^2C(=O)$, где гет- Ar^2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_1-C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гет- Ar^2 представляет собой, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидрокси- C_2-C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой

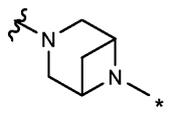


где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E; и E представляет собой $Ar^1N(R^3)C(=O)$ и Ar^1 и R^3 являются такими, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; B представляет собой гидрокси- C_2-C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3-C_6 -циклоалкилиденовым кольцом; кольцо D представляет собой

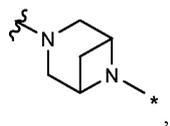


CN; и В представляет собой гет-Ar¹C₁-C₃-алкил-, причем гет-Ar¹ является таким, как определено для формулы I-B; кольцо D представляет собой



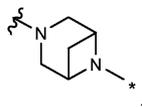
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой; и E представляет собой гет-Ar²C₁-C₆-алкил, при этом алкильный фрагмент обязательно замещен 1-3 атомами фтора и гет-Ar² является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет-Ar² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, является обязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C₁-C₆-алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой CH. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N, и X², X³ и X⁴ представляют собой CH; или X¹ и X³ представляют собой N, и X² и X⁴ представляют собой CH; А представляет собой CN; и В представляет собой гет-Ar¹C₁-C₃-алкил-, причем гет-Ar¹ является таким, как определено для формулы I-B; кольцо D представляет собой



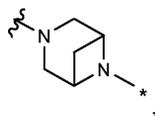
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой; и E представляет собой гет-Ar²C(=O)-, при этом гет-Ar² является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет-Ar² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N и O, является обязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C₁-C₆-алкокси (не обязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой CH. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N, и X², X³ и X⁴ представляют собой CH; или X¹ и X³ представляют собой N, и X² и X⁴ представляют собой CH; А представляет собой CN; и В представляет собой гет-Ar¹C₁-C₃-алкил-, причем гет-Ar¹ является таким, как определено для формулы I-B; кольцо D представляет собой



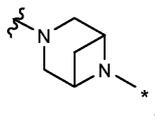
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой; и E представляет собой Ag¹R³NC(=O)-, при этом Ag¹ и R³, являются такими как определено формулой I-B. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X¹ представляет собой N; и X², X³ и X⁴ представляют собой CH. В одном варианте реализации X¹ и X³ представляют собой N; и X² и X⁴ представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X¹ представляет собой N, и X², X³ и X⁴ представляют собой CH; или X¹ и X³ представляют собой N, и X² и X⁴ представляют собой CH; А представляет собой CN; и В представляет собой гет-Ar¹C₁-C₃-алкил-, причем гет-Ar¹ является таким, как определено для формулы I-B; кольцо D представляет собой



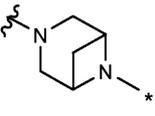
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и E представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкил) SO_2 -. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (гет-Сус^a) C_1 - C_3 -алкил-, причем гет-Сус^a является таким, как определено для формулы I-B; кольцо D представляет собой



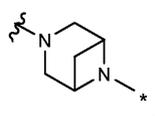
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и E представляет собой гет- Ar^2C_1 - C_6 -алкил, при этом алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора и гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет- Ar^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, C_1 - C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1 - C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (гет-Сус^a) C_1 - C_3 -алкил-, причем гет-Сус^a является таким, как определено для формулы I-B; кольцо D представляет собой



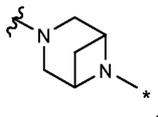
где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , и звездочка указывает точку присоединения к E, причем кольцо D необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой; и E представляет собой гет- $Ar^2C(=O)$ -, при этом гет- Ar^2 является таким, как определено для формулы I-B. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации гет- Ar^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, C_1 - C_6 -алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C_1 - C_6 -алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора). В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (гет-Сус^a) C_1 - C_3 -алкил-, причем гет-Сус^a является таким, как определено для формулы I-B; кольцо 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 E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой; и E представляет собой $Ag^1R^3NC(=O)-$, при этом Ag^1 и R^3 , являются такими как определено формулой I-B. В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формулы I-B X^1 представляет собой N, и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH; или X^1 и X^3 представляют собой N, и X^2 и X^4 представляют собой CH; A представляет собой CN; и B представляет собой (гет-Сус^a) C_1 - C_3 -алкил-, причем гет-Сус^a является таким, как определено для формулы I-B; кольцо 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 E, причем кольцо D обязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C_1 - C_3 -алкила, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C_1 - C_3 -алкокси, который обязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой; и E представляет собой $(C_1$ - C_6 -алкил) SO_2- . В одном варианте реализации кольцо D является незамещенным. В одном варианте реализации X^1 представляет собой N; и X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CH. В одном варианте реализации X^1 и X^3 представляют собой N; и X^2 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте реализации формула I включает соединения формулы I-C, где

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;

A представляет собой H, CN, Cl, CH_3- , CH_3CH_2- , циклопропил, $-CH_2CN$ или $-CH(CN)CH_3$;

B представляет собой:

- (a) водород,
- (b) C_1 - C_6 -алкил, обязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (c) гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, где алкильный фрагмент обязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом,
- (d) дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил, где алкильный фрагмент обязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом,
- (e) $(C_1$ - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, обязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (f) $(R^1R^2N)C_1$ - C_6 -алкил-, где R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил (не обязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

(g) гет- Ag^1C_1 - C_3 -алкил, где гет- Ag^1 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и обязательно замещено одним или более независимо выбранными C_1 - C_6 -алкильными заместителями;

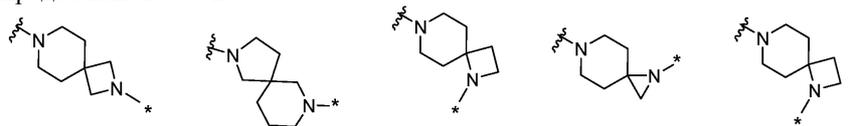
(h) $(C_3$ - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-,

(i) (гет-Сус^a) C_1 - C_3 -алкил-, или

(j) гет-Сус^a;

гет-Сус^a представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и обязательно замещено OH, C_1 - C_6 -алкилом (не обязательно замещенным 1-3 атомами фтора), гидрокси- C_1 - C_6 -алкилом-;

Кольцо 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 E;

E представляет собой:

- (a) водород,
- (b) C_1 - C_6 -алкил, обязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (d) $(C_1$ - C_6 -алкил) $C(=O)-$, где указанный алкильный фрагмент обязательно замещен 1-3 атомами фтора или заместителем R^gR^hN- , где R^g и R^h независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил,
- (f) $(C_1$ - C_6 -алкокси) $C(=O)-$,

(l) гет- $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})$ -,

(o) $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC}(=\text{O})$ -,

(s) Ar^1SO_2 -,

(t) гет- Ar^2SO_2 -,

(v) $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})$ -,

(cc) гет- Ar^2 или

(dd) C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^3 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил; и

R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В одном варианте реализации формулы I-C X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CN.

В одном из вариантов реализации формулы I-C A представляет собой CN.

В одном варианте реализации формулы I-C X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CN; и A представляет собой CN.

В одном варианте реализации формулы I-C B представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, или гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом.

В некоторых вариантах осуществления формулы I-C, B представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления формулы I-C, B представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) C_2 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

В одном варианте реализации формулы I-C B представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации алкильный фрагмент группы B является незамещенным.

В одном варианте реализации формулы I-C X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CN; A представляет собой CN; и B представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора.

В одном варианте реализации формулы I-C X^2 представляет собой N; X^1 , X^3 и X^4 представляют собой CN; A представляет собой CN; и B представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом; и E представляет собой (C_1 - C_6 -алкокси) $\text{C}(=\text{O})$ -.

В одном варианте реализации формулы I-C X^1 представляет собой N; X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CN; A представляет собой CN; и B представляет собой гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом. В одном варианте реализации алкильный фрагмент группы B является незамещенным.

Соединения формулы I включают их фармацевтически приемлемые соли.

Кроме того, соединения формулы I также включают другие соли таких соединений, которые необязательно являются фармацевтически приемлемыми солями и которые могут быть полезны в качестве промежуточных соединений для получения и/или очистки соединений формулы I и/или для разделения энантиомеров соединений формулы I. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I включают моногидрохлорид, дигидрохлорид, трифторацетат и дитрифторацетат. В одном варианте реализации соединения формулы I включают соли трифторуксусной кислоты и дигидрохлориды.

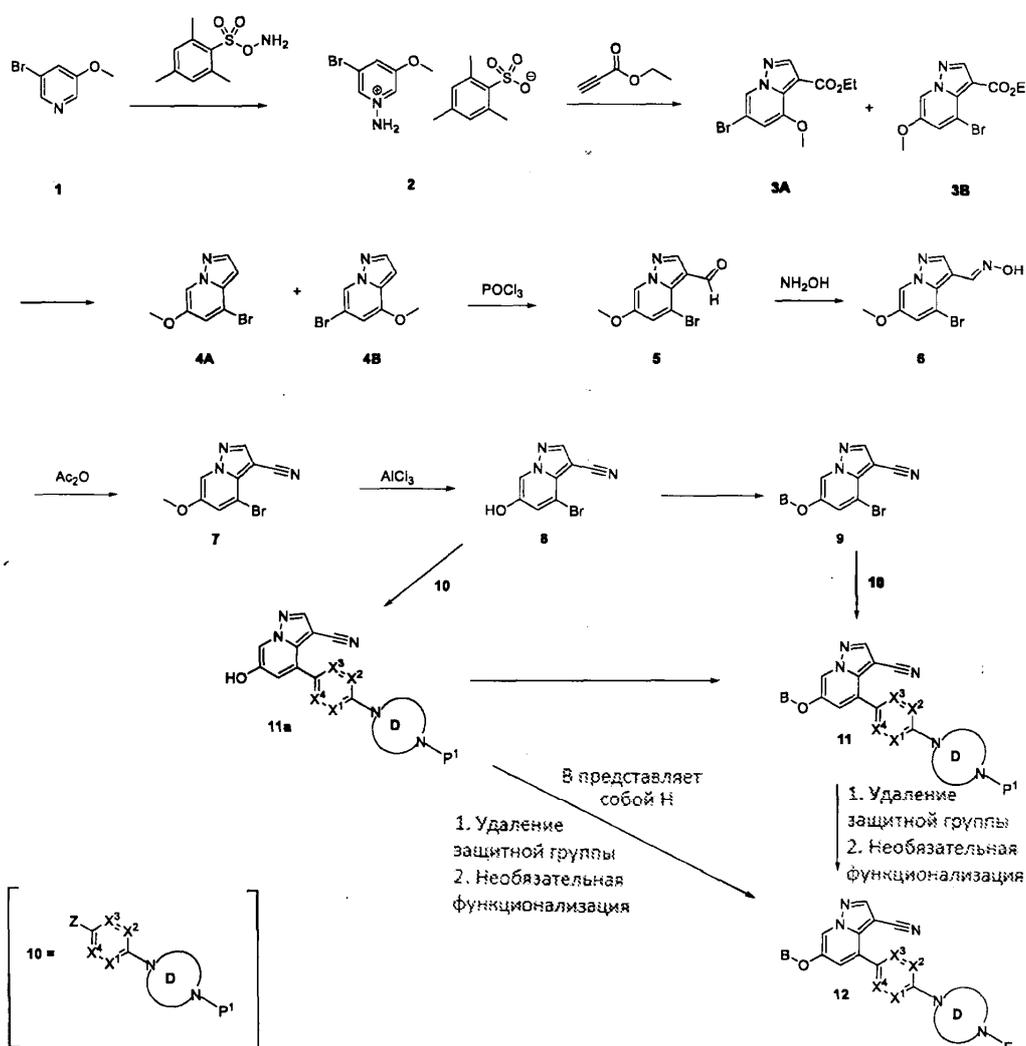
Кроме того, следует понимать, что соединения формулы I или их соли могут быть выделены в форме сольватов и, соответственно, что любой такой сольват включен в объем настоящего изобретения. Например, соединения формулы I и их соли могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной форме с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. В одном варианте реализации соединения формулы I включают соединения примеров 1-561 и стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В одном варианте реализации соединения примеров 1-561 находятся в форме свободного основания. В одном варианте реализации соединения примеров 1-561 являются дигидрохлоридами и трифторацетатами.

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.

Предлагаемые в данном документе соединения могут также содержать неестественные соотношения атомных изотопов для одного или более атомов, составляющих такие 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 ^1H , ^2H , ^3H 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. В иллюстративных целях на схемах 1-6 проиллюстрированы общие способы получения соединений, предложенных в 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 схемах и 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 способам, описанным ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного раскрытия с использованием химических способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Схема 1



На схеме 1 проиллюстрирована общая схема синтеза соединения 12, где А представляет собой CN, и В, X¹, X², X³, X⁴, кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I.

Соединение 2 получают обработкой 3-бром-5-метоксипиридина (соединение 1), который является коммерчески доступным, О-(меситилсульфонил)гидроксиламином. О-(меситилсульфонил)гидроксиламин может быть получен по методике, описанной в Mendiola, I, et al., *Org. Process Res. Dev.* 2009, 13(2), 263-267. Соединение 2 может приводиться в контакт с этилпропиолатом с получением смеси соединений 3А и 3В, которые обычно получают в соотношении приблизительно от 2:1 до 9:1 соответственно. Смесь соединений 3А и 3В может быть обработана 48% HBr при повышенных температурах с последующей очисткой посредством перекристаллизации или хроматографии для выделения соединения 4А в качестве

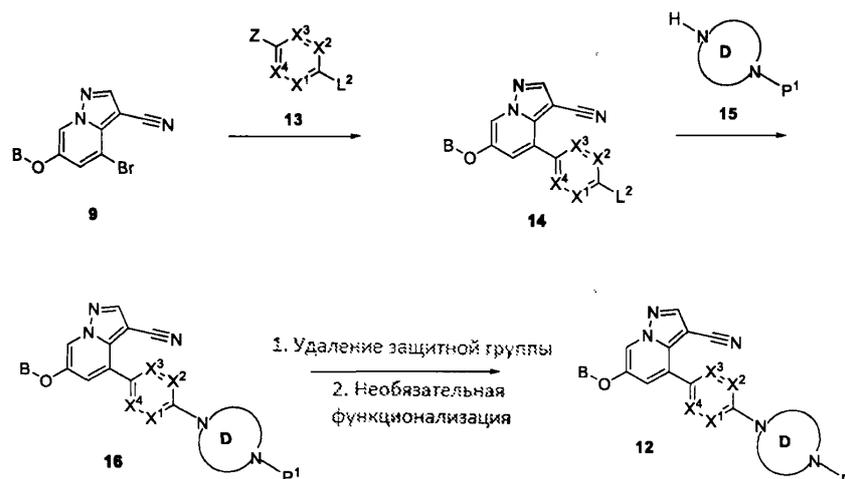
второстепенного изомера и соединения 4В в качестве основного изомера. После выделения соединения 4А, его можно обработать POCl_3 с получением соединения 5. Формильная группа может быть преобразована в оксимную группу с использованием NH_2OH для получения соединения 6. Оксимная группа может быть преобразована 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.

Для получения соединения 12, в котором В представляет собой водород, соединение 12 может быть получено посредством реакции сочетания соединения 8 с соответствующим сложного эфира бороновой кислоты 10 (где кольцо D, X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы I; P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, Z представляет собой $-\text{B}(\text{OR}^x)(\text{OR}^y)$ 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 (C_1 - C_3 -алкил)), для получения соединения 11а 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, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах). Защитная группа P^1 в кольце D соединения 11а может быть удалена в стандартных условиях (например, Вос-группа может быть удалена посредством обработки соединения 11а кислотой, например, HCl), чтобы получить соединение 12, где В представляет собой водород, и Е представляет собой водород. Альтернативно, кольцо D с удаленной защитной группой может быть функционализировано (т.е. приведено в контакт с или обработано соответствующим реагентом) для введения группы Е в стандартных условиях, таких как описано ниже, для получения соединения 12, причем В представляет собой водород и Е является таким, как определено для формулы I, за исключением случая, когда Е не представляет собой водород.

В качестве альтернативы, для получения соединения 12, где В является таким, как определено для формулы I, не представляет собой водород, соединение 11а может приводиться в контакт с реагентом, таким как C_1 - C_6 -алкил-ОН, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-ОН, дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил-ОН, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, ($\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$) C_1 - C_6 -алкил-ОН, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы I, гет- Ag^1C_1 - C_3 -алкил-ОН, (C_3 - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-ОН, (гет- Cus^a) C_1 - C_3 -алкил-ОН или гет- Cus^a -ОН, причем гет- Ag^1 и гет- Cus^a является таким, как определено для формулы I, и при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой, в условиях реакции Мицунобу (например, PPh_3 и диизопропилазодикарбоксилат), с получением соединения 11. Затем соединение 12 может быть получено из соединения 11, как описано выше, с последующим удалением защитной группы с В, если она присутствует.

В качестве альтернативного способа получения соединения 12, в котором В является таким, как определено для формулы I, не представляет собой водород, соединение 9 может быть получено посредством приведения в контакт соединения 8 с реагентом, таким как C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-Х, дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил-Х, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, ($\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$) C_1 - C_6 -алкил-Х, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы I, гет- Ag^1C_1 - C_3 -алкил-Х, (C_3 - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-Х, (гет- Cus^a) C_1 - C_3 -алкил-Х или гет- Cus^a -Х, где гет- Ag^1 и гет- Cus^a являются такими, как определено для формулы I, и Х представляет собой уходящий атом или группу (галогенид или трифлат), в присутствии подходящего основания (например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия), при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа В содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы). Например, когда В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение 9 может быть получено посредством приведения в контакт соединения 8 с C_1 - C_6 -алкил-Х, причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора, и Х представляет собой галоген, такой как Вг или Cl, или уходящую группу, такую как трифлат. Затем соединение 11 может быть получено посредством кросс-сочетания соединения 9 с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты 10 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, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах). Затем соединение 12 может быть получено из соединения 11, как описано выше, с последующим удалением защитной группы с В, если она присутствует.

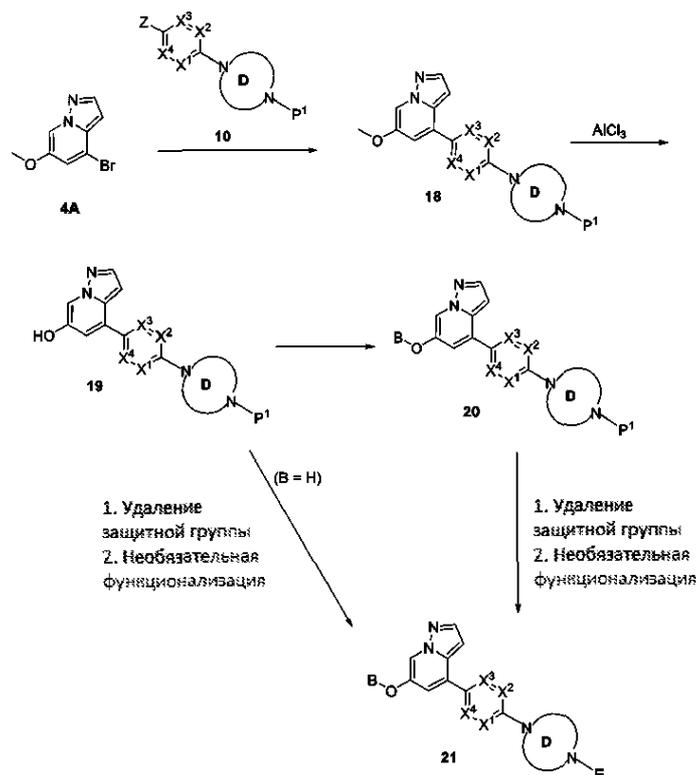
Схема 2



На схеме 2 проиллюстрирована другая общая схема синтеза соединения 12, где А представляет собой CN и В, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I.

Соединение 9 (полученное, например, как описано на схеме 1), в котором В является таким, как определено для формулы I, может быть приведено в контакт в условиях реакции кросс-сочетания с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты 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 (C_1 - C_3 -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), с получением соединения 14. Соединение 16 может быть получено приведением в контакт в условиях реакции сочетания соединения 14 с соединением 15, причем кольцо D является таким, как определено для формулы I, и P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы в соответствующих условиях S_NAg (например, необязательно в присутствии основания, такого как K_2CO_3 и при повышенной температуре). Защитная группа P^1 в кольце D соединения 16 может быть удалена в стандартных условиях (например, Вос-группа может быть удалена посредством обработки соединения 1 кислотой, например, HCl), чтобы получить соединение 12, где E представляет собой водород. Альтернативно, кольцо D с удаленной защитной группой может быть функционализировано (т.е. приведено в контакт с или обработано соответствующим реагентом) для введения группы E в стандартных условиях, таких как описано ниже, для получения соединения 12, причем E является таким, как определено для формулы I, за исключением случая, когда E не представляет собой водород.

Схема 3



На схеме 3 проиллюстрирована общая схема синтеза соединения 21, где А представляет собой CN, и В, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , кольцо D и Е являются такими, как определено для формулы I.

Соединение 18 может быть получено посредством реакции сочетания соединения 4А (полученного, например, как описано на схеме 1) с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты 10 (где кольцо D, X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы I; P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, 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 (C_1 - C_3 -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). Соединение 19 можно получить обработкой соединения 18 трихлоридом алюминия.

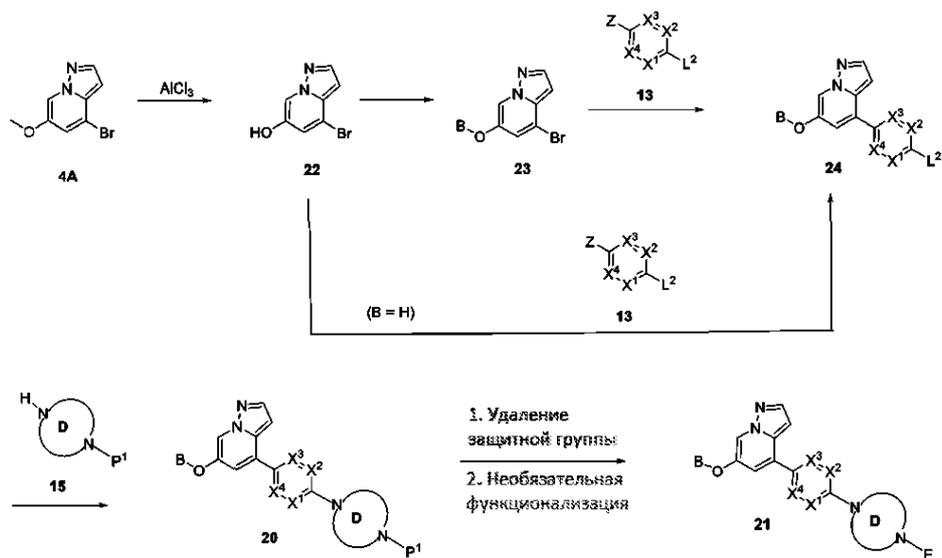
Для получения соединения 21, в котором В является таким, как определено для формулы I, не представляет собой водород, соединение 20 может быть получено посредством приведения в контакт соединения 19 с реагентом, таким как C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-Х, дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил-Х, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N) C_1 - C_6 -алкил-Х, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы I, гет- Ar^1C_1 - C_3 -алкил-Х, (C_3 - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-Х, (гет-Сус^а) C_1 - C_3 -алкил-Х или гет-Сус^а-Х, где гет- Ar^1 и гет-Сус^а являются такими, как определено для формулы I, и Х представляет собой уходящий атом или группу (галогенид или трифлат), в присутствии подходящего основания (например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия), при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа В содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы). Например, когда В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение может быть получено посредством приведения в контакт соединения 19 с C_1 - C_6 -алкил-Х, причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора, и Х представляет собой галоген, такой как Br или Cl, или уходящую группу, такую как трифлат. Защитная группа P^1 кольца D соединения 20 может быть удалена при стандартных условиях (например, группа Вос может быть удалена путем обработки соединения 20 кислотой, например, HCl), с получением соединения 21, где Е представляет собой H. Альтернативно, кольцо D с удаленной защитной группой соединения 21 может быть функционализировано (т.е. приведено в контакт с или обработано соответствующим реагентом) для введения группы Е в стандартных условиях, таких как описано ниже, для получения соединения 21, причем Е является таким, как определено для формулы I, за исключением случая, когда Е не представляет собой водород.

В качестве альтернативы, для получения соединения 21, где В является таким, как определено для

собой уходящий атом или группу (галогенид или трифлат), в присутствии подходящего основания (например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия), при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа В содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы). Например, когда В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение 23 может быть получено посредством приведения в контакт соединения 22 с C_1 - C_6 -алкил-Х, причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора, и Х 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.

В качестве альтернативы, для получения соединения 21, где В является таким, как определено для формулы I, не представляет собой водород, соединение 19 может приводиться в контакт с реагентом, таким как C_1 - C_6 -алкил-ОН, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-ОН, дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил-ОН, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N) C_1 - C_6 -алкил-ОН, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы I, гет- Ar^1C_1 - C_3 -алкил-ОН, (C_3 - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-ОН, (гет-Сус^а) C_1 - C_3 -алкил-ОН или гет-Сус^а-ОН, причем гет- Ar^1 и гет-Сус^а являются такими, как определено для формулы I, и при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой, в условиях реакции Мицунобу (например, PPh_3 и диизопропилазодикарбоксилат), с получением соединения 20. Затем соединение 21 может быть получено из соединения 20, как описано на схеме 3, с последующим удалением защитной группы с В, если она присутствует.

Схема 5



На схеме 5 проиллюстрирована общая схема синтеза соединения 21, где А представляет собой CN, и В, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I.

Соединение 22 можно получить обработкой соединения 4А (полученного, например, как описано на схеме 1) трихлоридом алюминия.

Для получения соединения 21, в котором В является таким, как определено для формулы I, не представляет собой водород, соединение 23 может быть получено посредством приведения в контакт соединения 22 с реагентом, таким как C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-Х, дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил-Х, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N) C_1 - C_6 -алкил-Х, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы I, гет- Ar^1C_1 - C_3 -алкил-Х, (C_3 - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-Х, (гет-Сус^а) C_1 - C_3 -алкил-Х или гет-Сус^а-Х, где гет- Ar^1 и гет-Сус^а являются такими, как определено для формулы I, и Х представляет собой уходящий атом или группу (галогенид или трифлат), в присутствии подходящего основания (например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия), при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа В содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы). Например, когда В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение может быть получено посредством приведения в контакт соединения 22 с C_1 - C_6 -алкил-Х, причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора, и Х представляет собой галоген, такой как Br или Cl, или уходящую группу, такую как трифлат.

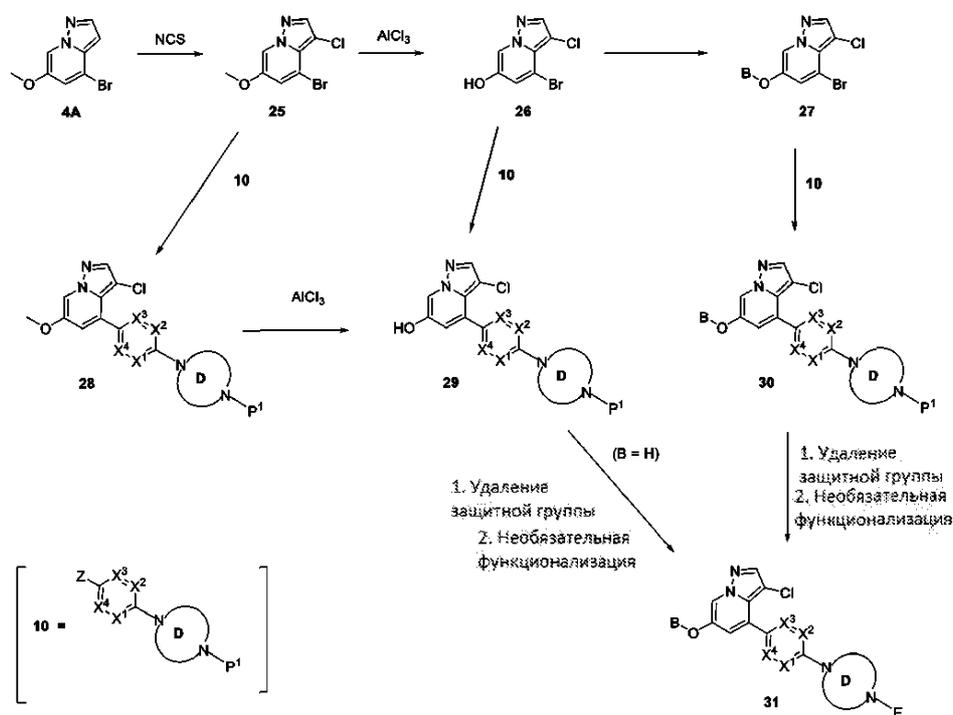
Соединение 24 может быть получено посредством приведения в контакт соединения 23 с сложным

эфиром бороновой кислоты 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 (C_1 - C_3 -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).

Для получения соединения 21, где В представляет собой водород, соединение 24 может быть получено посредством приведения в контакт соединения 22 непосредственно с соединением 13, как описано выше.

Соединение 20 может быть получено приведением в контакт в условиях реакции сочетания соединения 24 с соединением 15, причем P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы в соответствующих условиях S_NAr (например, необязательно в присутствии основания, такого как K_2CO_3 и при повышенной температуре). Соединение 21 может быть получено из соединения 20 в соответствии со способом, описанным для схемы 3.

Схема 6



На схеме 6 проиллюстрирована общая схема синтеза соединения 31, где А представляет собой Cl, и В, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I.

Соединение 25 можно получить обработкой соединения 4А (полученного, например, как описано на схеме 1) трихлоридом алюминия.

Соединение 26 можно получить обработкой соединения 25 трихлоридом алюминия.

Для получения соединения 31, в котором В является таким, как определено для формулы I, не представляет собой водород, соединение 27 может быть получено посредством приведения в контакт соединения 26 с реагентом, таким как C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидрокси- C_2 - C_6 -алкил-Х, дигидрокси- C_3 - C_6 -алкил-Х, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N) C_1 - C_6 -алкил-Х, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы I, гет- Ar^1C_1 - C_3 -алкил-Х, (C_3 - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-Х, (гет-Сус^а) C_1 - C_3 -алкил-Х или гет-Сус^а-Х, где гет- Ar^1 и гет-Сус^а являются такими, как определено для формулы I, и Х представляет собой уходящий атом или группу (галогенид или трифлат), в присутствии подходящего основания (например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия), при этом каждый из указанных реагентов необязательно замещен защитной группой (например, трет-бутилдиметилсилильной группой, если группа В содержит одну или две дополнительные гидроксигруппы). Например, когда В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, соединение может быть получено посредством приведения в контакт соединения 26 с C_1 - C_6 -алкил-Х, причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 атомами фтора, и Х представляет собой галоген, такой как Br или Cl, или уходящую группу, такую как трифлат.

Соединения 28 (где группа В представляет собой метил), 29 (где группа В представляет собой водород) и 30 (где группа В не представляет собой водород) могут быть получены посредством реакции кросс-сочетания соединений 25, 26 и 27 соответственно с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты 10 (где кольцо D, X¹, X², X³ и X⁴ являются такими, как определено для формулы I; P¹ представляет собой защитную группу для аминогруппы, 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(PPh₃)₄ и Na₂CO₃ в диоксане при повышенных температурах).

Защитная группа P¹ в кольце D соединения 29 или 30 может быть удалена в стандартных условиях (например, Вос-группа может быть удалена посредством обработки соединения 29 или 30 кислотой, например, HCl), чтобы получить соединение 31, где E представляет собой водород. Альтернативно, кольцо D с удаленной защитной группой может быть функционализировано (т.е. приведено в контакт с или обработано соответствующим реагентом) для введения группы E в стандартных условиях, таких как описано ниже, для получения соединения 31, причем E является таким, как определено для формулы I, за исключением случая, когда E не представляет собой водород.

Кольцо D соединений 12, 21 и 31, проиллюстрированных на схемах 1-6, может быть функционализировано (т.е. приведено в контакт с или обработано 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 известных специалистам в данной области техники. Термин "функционализированный", в контексте данного документа, относится к стадии, на которой соединение формулы 12, 21 или 31, где E представляет собой водород, приводят в контакт с или обрабатывают реагентом для получения соединения формулы 12, 21 или 31, причем E является таким, как определено для формулы I, за исключением случая, когда E не представляет собой водород.

Например, соединение формулы I, где E представляет собой (C₁-C₆-алкил)C(=O)-, необязательно, замещенный одним-тремя атомами фтора; (гидрокси-C₂-C₆-алкил)C(=O)- необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (C₁-C₆-алкокси)C(=O)-; (C₃-C₆-циклоалкил)C(=O)- (где указанный циклоалкил необязательно замещен (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкилом или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 гетероатома кольца, независимо выбранных из N и O); Ar¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)- (где алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкокси); гет-Ar²(C₁-C₆-алкил)C(=O)- (где алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкокси); или гет-Суs¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)-, может быть получен путем обработки соединения 12, содержащего кольцо D с удаленной защитой (т.е. соединение 12, где E представляет собой водород), соответствующей карбоновой кислотой с использованием обычных условий образования амидной связи, например, обработкой соответствующей карбоновой кислоты активирующим агентом (например, HATU) с последующим добавлением соединения 12, содержащее кольцо D с удаленной защитой (т.е. где E представляет собой H) в присутствии основания (например, основания амина, такого как DIEA) в подходящем растворителе (таком как DMA), чтобы получить функционализированное соединение 12 (т.е. в этом случае соединение 12, где E представляет собой (C₁-C₆-алкил)C(=O)- необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (гидрокси-C₂-C₆-алкил)C(=O)- необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (C₁-C₆-алкокси)C(=O)-; (C₃-C₆-циклоалкил)C(=O)- (где указанный циклоалкил необязательно замещен (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкилом или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O); Ar¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)- (где алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкокси); гет-Ar²(C₁-C₆-алкил)C(=O)- (где алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкил- или C₁-C₆-алкокси); или гет-Суs¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)-). Те же химические превращения могут быть использованы в случаях соединений 21 и 31 для получения функционализированных соединений 21 и 31 (т.е. в этом случае соединений 21 и 31 соответственно, где E представляет собой (C₁-C₆-алкил)C(=O)- необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (гидрокси-C₂-C₆-алкил)C(=O)- необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (C₁-C₆-алкокси)C(=O)-; (C₃-C₆-циклоалкил)C(=O)- (где указанный циклоалкил необязательно замещен (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкилом или 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O); Ar¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)- (где алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкокси); гет-Ar²(C₁-C₆-алкил)C(=O)- (где алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси-C₁-C₆-алкил- или C₁-C₆-алкокси); или гет-Суs¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)-). В качестве другого примера, соединение формулы I, где E представляет собой гет-Суs¹C(=O)- или R³R⁴NC(=O)-, можно получить, сначала активировав атом азота в кольце D с удаленной защитной группой соединения 12 (т.е. где E представляет собой H) трифосгеном в присутствии DIEA и в растворителе, таком как ДХМ, с последующим добавлением аминного реагента, имеющего формулу гет-Суs¹-H или R³R⁴NH (где гет-Суs¹-H представляет собой насыщенный 4-6-

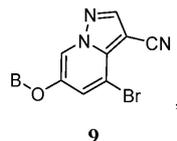
членный гетероцикл, содержащий 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где кольцо содержит, по меньшей мере один кольцевой атом N, и "-H" указывает на то, что водород связан с атомом азота кольца, причем указанный гетероцикл необязательно является замещенным одним или более независимо выбранными C₁-C₆-алкокси заместителями), чтобы получить функционализированное соединение 12 (т.е. в данном случае соединение 12, где E представляет собой гет-Суc¹C(=O)-или R³R⁴NC(=O)-). Те же химические превращения могут быть использованы в случаях соединений 21 и 31 для получения функционализированных соединений 21 и 31 (т.е. в этом случае соединений 21 и 31 соответственно, где E представляет собой гет-Суc¹C(=O)- или R³R⁴NC(=O)-).

В качестве другого примера, соединение формулы I, где E представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, Ag¹C₁-C₆-алкил- гет-Ag²C₁-C₆-алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или гет-Суc¹C₁-C₆-алкил-, может быть получен посредством обработки соединения 12 с удаленной защитной группой (т.е. где E представляет собой H) соответствующим реагентом имеющий формулу C₁-C₆-алкил-X, необязательно замещенным одним-тремя атомами фтора, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил-X, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, Ag¹C₁-C₆-алкил-X, гет-Ag²C₁-C₆-алкил-X, или гет-Суc¹C₁-C₆-алкил-X, где X представляет собой Br или Cl, в присутствии основания, такого как DIEA в растворителе при комнатной или повышенной температуре) с получением функционализированного соединения 12 (т.е. в данном примере соединения 12, где E представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, Ag¹C₁-C₆-алкил-, гет-Ag²C₁-C₆-алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или гет-Суc¹C₁-C₆-алкил-). Те же химические превращения могут быть использованы в случаях соединений 21 и 31 для получения функционализированных соединений 21 и 31 (т.е. в этом случае соединений 21 и 31 соответственно, где E представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, Ag¹C₁-C₆-алкил, гет-Ag²C₁-C₆-алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или гет-Суc¹C₁-C₆-алкил-).

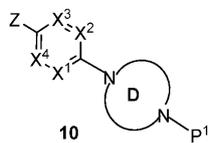
В качестве другого примера, соединение формулы I, где E представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, Ag¹C₁-C₆-алкил- гет-Ag²C₁-C₆-алкил-, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или гет-Суc¹C₁-C₆-алкил), может быть получено посредством обработки соединения 12 судаленной защитной группой (т.е. соединение, где E представляет собой H) соответствующим альдегидом, например, (C₁-C₅-алкил(C=O)H необязательно замещенным одним-тремя атомами фтора; (C₁-C₆-алкокси)(C₁-C₅-алкил)C(=O)H необязательно замещенным одним-тремя атомами фтора; Ag¹(C₁-C₆-алкил)C(=O)H; гет-Ag²(C₁-C₅-алкил)C(=O)H; или гет-Суc¹(C₁-C₆-алкил)-C(=O)H, в присутствии восстанавливающего агента, например, NaBH(AcO)₃, с получением функционализированного соединения 12 (т.е. в данном примере соединения 12, где E представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, Ag¹C₁-C₆-алкил-, гет-Ag²C₁-C₆-алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или гет-Суc¹C₁-C₆-алкил-). Те же химические превращения могут быть использованы в случаях соединений 21 и 31 для получения функционализированных соединений 21 и 31 (т.е. в этом случае соединений 21 и 31 соответственно, где E представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора; Ag¹C₁-C₆-алкил, гет-Ag²C₁-C₆-алкил, причем алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или гет-Суc¹C₁-C₆-алкил-).

Соответственно, также в данном документе предложен способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, который включает:

(а) для соединения формулы I, где E представляет собой H, A представляет собой CN, -CH₂CN или -CH(CN)CH₃ и B, X¹, X², X³, X⁴ и кольцо D являются такими, как определено для формулы I, сочетание соответствующего соединения 9, формулы



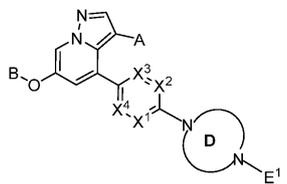
где B является таким, как определено для формулы I, с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты формулы 10



где P¹ представляет собой защитную группу для аминогруппы, Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y),

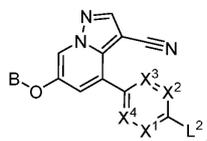
где R^x и R^y представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из C_1 - C_3 -алкила, и X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы I, в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда, и в присутствии основания с последующим удалением защитной группы; или

(b) для соединения формулы I, где A, B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I за исключением того, что E не представляет собой водород, функционализацию соответствующего соединения формулы



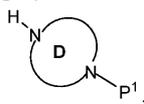
где A, кольцо D, B, X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы I, и E^1 представляет собой водород; или

(c) для соединения формулы I, где A представляет собой CN, и кольцо D, B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и E являются такими, как определено для формулы I, приведение в контакт соответствующего соединения формулы 14



14

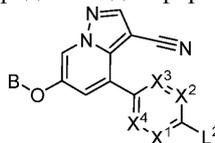
где B, X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы I, и L^2 представляет собой уходящую группу или атом, с соединением формулы 15



15

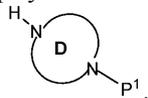
где P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, с последующим удалением защитной группы P^1 и необязательной функционализацией кольца D; или

(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 соединения формулы 14



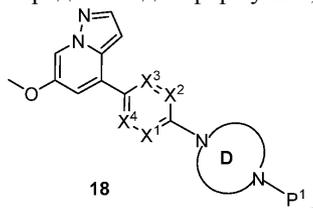
14

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



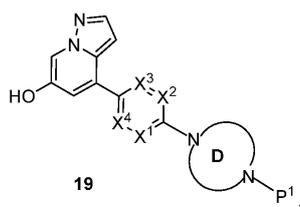
где P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, с последующим удалением защитной группы P^1 ; или

(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 соединения формулы 18



18

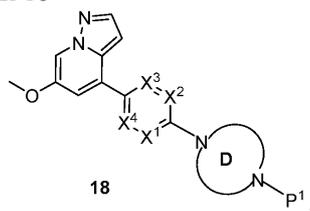
где P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы и X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , кольцо D являются такими, как определено для формулы I, хлоридом алюминия для получения соединения 19



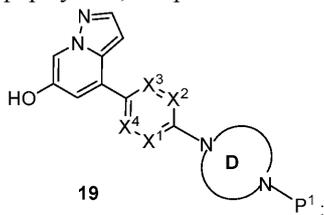
где кольцо D, X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы I, и P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы; с последующим удалением защитной группы P^1 и необязательной функционализацией кольца D; или

(f) для соединения формулы I, где А представляет собой H, В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, гидрокси- C_2 - C_6 -алкил, дигидроксо- C_3 - C_6 -алкил, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N) C_1 - C_6 -алкил, (гет- Ar^1) C_1 - C_3 -алкил, (C_3 - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил, (гет- $Cус^a$) C_1 - C_3 -алкил или гет- $Cус^a$, где R^1 , R^2 , гет- Ar^1 , гет- $Cус^a$, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I,

(i) обработку соединения формулы 18

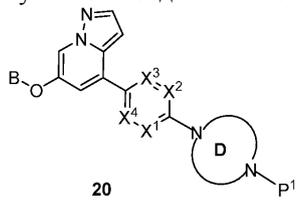


где P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы и X^1 , X^2 , X^3 , X^4 ; и кольцо D являются такими, как определено для формулы I, хлоридом алюминия для получения соединения 19



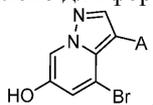
где кольцо D является таким, как определено для формулы I, P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, и X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы I;

(ii) приведение в контакт соединения 19 с C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, гидроксо- C_2 - C_6 -алкил-Х, где алкильный фрагмент необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилиденовым кольцом, дигидроксо- C_3 - C_6 -алкил-Х, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил-Х, необязательно замещенным 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N) C_1 - C_6 -алкил-Х, (гет- Ar^1) C_1 - C_3 -алкил-Х, (C_3 - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил-Х, (гет- $Cус^a$) C_1 - C_3 -алкил-Х или гет- $Cус^a$ -Х, где R^1 , R^2 , гет- Ar^1 и гет- $Cус^a$ являются такими, как определено для формулы I, и Х представляет собой уходящий атом или группу, например, галогенид или трифлат, в присутствии основания, с получением соединения 20



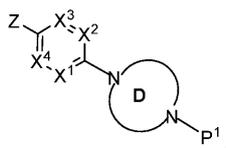
где кольцо D является таким, как определено для формулы I, P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для формулы I, и В представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, гидроксо- C_2 - C_6 -алкил, дигидроксо- C_3 - C_6 -алкил, (C_1 - C_6 -алкокси) C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (R^1R^2N) C_1 - C_6 -алкил, (гет- Ar^1) C_1 - C_3 -алкил, (C_3 - C_6 -циклоалкил) C_1 - C_3 -алкил или гет- $Cус^a$, где R^1 , R^2 , гет- Ar^1 , гет- $Cус^a$ являются такими, как определено для формулы I, с последующим удалением защитной группы P^1 и, необязательно, функционализацией кольца D; или

(g) для соединения формулы I, где А представляет собой H, В представляет собой H, и X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I, обработку соединения формулы



где А представляет собой H или Cl, соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты форму-

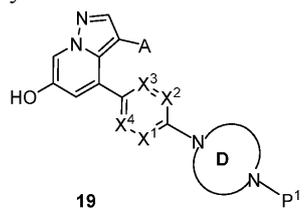
лы 10



10

где кольцо D, X¹, X², X³ и X⁴ являются такими, как определено для формулы I;

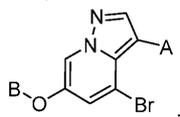
P1 представляет собой защитную группу для аминогруппы; Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y) и R^z, и R^y представляют собой H или (1-6C)алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из C₁-C₃-алкила, с получением соединения формулы 19



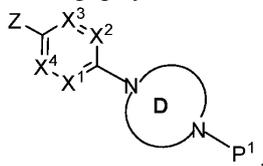
19

где кольцо D, X¹, X², X³ и X⁴ являются такими, как определено для формулы I, P1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, и A представляет собой H или Cl, с последующим удалением защитной группы P¹ и необязательной функционализацией кольца D; или

(h) для соединения формулы I, где A представляет собой H или Cl, и B, X¹, X², X³, X⁴, кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I, сочетание соединения формулы

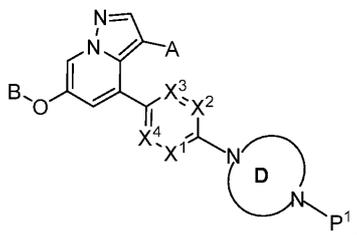


где A представляет собой H или Cl и B является таким, как определено для формулы I, с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты формулы 10



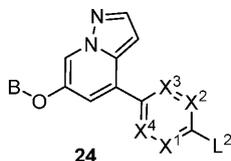
где кольцо D, X¹, X², X³ и X⁴ являются такими, как определено для формулы I;

P1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, и 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-алкила, в присутствии палладиевого катализатора и, необязательно, лиганда, и в присутствии основания, с получением соединения формулы



где кольцо D, X¹, X², X³, X⁴ и B являются такими, как определено для формулы I; A представляет собой H или Cl; и P1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, с последующим удалением защитной группы P1, и необязательной функционализацией кольца D;

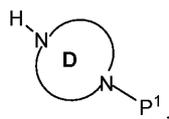
(i) для соединения формулы I, где A представляет собой H, и B, X¹, X², X³, X⁴, кольцо D и E являются такими, как определено для формулы I, сочетание соединения формулы 24



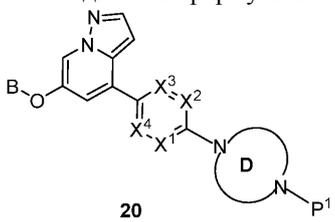
24

где L² представляет собой уходящую группу, и B, X¹, X², X³ и X⁴ являются такими, как определено

для формулы I, с соединением формулы 15



где P¹ представляет собой защитную группу для аминогруппы, и кольцо D являются такими, как определено для формулы I, с получением соединения формулы 20



где P¹ представляет собой защитную группу для аминогруппы, и кольцо D, X¹, X², X³, X⁴ и B являются такими, как определено для формулы I, с последующим удалением защитной группы P¹ и, необязательной функционализацией кольца D; и

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

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, описанных в 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-флуоренилметиленилоксикарбонил ("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.

Гидроксигруппы могут быть защищены любой подходящей защитной группой для гидроксигруппы, например, как описано в 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.

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).

Способность исследуемых соединений действовать в качестве ингибиторов RET может быть продемонстрирована с помощью анализа, описанного в примере A.

Значения IC₅₀ представлены в табл. 5.

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.

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.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения 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).

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 нацелены на RET, и может быть источником дозолимитирующей токсичности, наблюдаемой при применении таких соединений.

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. 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.

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.

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.

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.

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 их экспрессии, или их 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.

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; and 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 7 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.

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. 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).

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.

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, кото-

рый 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 табл. 1. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы описаны в табл. 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 табл. 3 и 4.

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).

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).

В данном документе предложен способ лечения рака (например, RET-ассоциированного рака) у нуждающегося в таком лечении пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективно-го 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 табл. 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 табл. 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 соединение формулы I выбрано из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix) примера № 361-380; xx) примера № 381-400; xxi) примера № 401-420; xxii) примера № 421-440; xxiii) примера № 441-460; xxiiii) примера № 461-480; xxv) примера № 481-500; xxvi) примера № 501-520; xxvii) примера № 521-540 или xxviii) примера № 541-561, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

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), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденому щитовидной железы, новообразования эндокринных желез, аденокарциному легкого, карциному из клеток бронхиол легких, множественные эндокринные неоплазии типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В соответственно), феохромоцитому, парашитовидную гиперплазию, рак груди, рак молочной железы, карциному молочной железы, новообразования 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, астроцитомы, 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, новообразования по месту, новообразования, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, рак желчного протока, протоковая карцинома *in situ*, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимомы, 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, торакальные новообразования, новообразования головы и шеи, опухоль ЦНС, первичная опухоль ЦНС, 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, остеоканцинома, 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, новообразования по месту, новообразования, миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественная миелома, миелопролиферативные новообразования, рак носовой полости и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легких, новообразования легкого, рак легких, новообразования легкого, новообразования дыхательных путей, бронхогенная карцинома, новообразования бронхов, 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 парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, рак гипофиза, новообразование из плазматических клеток, плевропальмональная бластома, беременность и рак груди, первичная лимфома центральной нервной системы, первичный рак брюшной полости, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак толстой кишки, новообразования толстой 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, тимомы и карцинома тимуса, рак щитовидной железы, переходо-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, карцинома неизвестной первичной локализации, рак уретры, рак матки, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса.

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), мие-

лопролиферативных нарушений (МПН) и множественной миеломы (ММ). Дополнительные примеры гематологических раков включают миелолипролиферативные нарушения (МЛПН), 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.

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, нейробластома и меланому. См., например, *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 173-186. 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 2А или 2В (MEN2А или MEN2В соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярного почечно-клеточного рака, ганглионейроматоза желудочно-кишечной слизистой оболочки и рака шейки матки.

В некоторых вариантах реализации изобретения пациент является человеком.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты также применимы для лечения RET-ассоциированного рака.

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. 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.

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.

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.

Неограничивающие примеры белков слияния RET приведены в табл. 1.

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, шпицеидные 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
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
GOLGA5 (также называемый PTC5)	Папиллярный рак щитовидной железы, шпикоидные 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
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 ⁵¹
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	<i>In vitro</i> ³⁴
RUFY1	Колоректальный рак ³⁵
OLFM4	Рак тонкого кишечника ³⁶
UEVLD	Папиллярная карцинома щитовидной железы ³⁷
DLG5	Неанпластический 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 Патент США № 9297011.
- ⁴ Патент США № 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 № 2015/109806А.
- ¹⁰ Публикация заявки на патент Китая № 105255927А.
- 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 Публикация патентной заявки PCT № 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 Патент США № 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, p. 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, p. 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], p. 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 Ibrahimasic 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.

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.

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 (см., например, точечные мутации, перечисленные в табл. 2).

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
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, 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, C609C 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 МКЦЖ)
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
Аминокислотная позиция 664 (например, A664D)
Аминокислотная позиция 665 (например, H665Q)
Аминокислотная позиция 666 (например, K666E, K666M, K666N, K666R)

Аминокислотная позиция 675 (Т675Т, 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 , V804M ^{15, 16} , V804E ¹²) (например, вызывающие МКЦЖ)
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)
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 МКШЖ)
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 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 13 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+I852M) 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 РСТ № 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 Патент США № 8629135.
- ¹⁷ Cranston, et al., *Cancer Res.* 66(20): 10179-87, 2006.
- ¹⁸ Kheiroddin et al., *Clin. Лаборатория* 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, p. 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, p. 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, p. S26, Abstract Number: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manches-

ter, United Kingdom.

³⁰ Corsello et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014), Vol. 35, No. 3, Suppl. S, p. 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, p. 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.

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 (см., например, точечные мутации, перечисленные в табл. 2а).

Таблица 2а

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)
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 МКЦЖ)
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)
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 МКЦЖ)
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)
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 МКЦЖ)
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)
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)

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.

"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 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.

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.

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_{max} , сниженной K_M в отношении АТФ и повышенной K_D 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.

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_{max} , сниженной K_M и сниженной K_D 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.

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 Р-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 С-спираль и через С-спираль. Конкретные остатки или области остатков, которые могут быть изменены (и являются мутациями резистентности к ингибиторам RET), включают, но не ограничиваются ими, перечисленные в табл. 3 на основании последовательности человеческого RET-белка дикого типа (например, SEQ ID NO: 1). Дополнительные примеры позиций мутаций резистентности к ингибиторам RET приведены в табл. 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. Типовая последовательность зрелого человеческого RET-белка (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ
 HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGEQWP
 GCAQVYFSSF NTSFPACSSL KPRELCPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLEGE
 GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV TVYDEDDSDAP TFPAGVDTAS
 AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
 VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDS FQGGAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA
 QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTS AED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHVMVATDQ
 QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP
 STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRCSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTGN CFPEEEKFCF EPEDIQDPLC
 DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHXY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM
 ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVKV ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSSELR
 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 STPSDSLIIYD DGLSEETPL VDCNNAPLPR
 ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDVYANWM LSPSAKLM DTFDS

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 мутациями резистентности к ингибиторам RET, перечисленным в табл. 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, форефиниба, BLU667 и BLU6864.

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 табл. 3 и 4.

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.

Дополнительные типовые аминокислотные позиции мутаций резистентности к ингибиторам RET

Аминокислота и позиция RET	Типовая мутация	Механистическое обоснование резистентности
L730	R	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

Онкогенная роль RET была впервые описана при папиллярной карциноме щитовидной железы (ПКЩЖ) (Greco 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), сти-

мулируя, таким образом, его эктопическую экспрессию в клетках щитовидной железы. Слитые белки, получаемые в результате таких перестроек, называются белками "RET/PTC" (PTC - от англ. "papillary thyroid carcinoma"). Например, RET/PTC 1 представляет собой продукт слияния между CCDD6 и RET, который обычно встречается в папиллярных карциномах щитовидной железы. Аналогично, RET/PTC3 и RET/PTC4 представляют собой продукты слияния ELE1 и RET, которые обычно встречаются в папиллярных карциномах щитовидной железы, хотя процессы слияния, приводящие к получению RET/PTC3 и RET/PTC4, приводят к получению различных белков с разной молекулярной массой (см., например, Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996). Некоторые продукты слияния RET, связанные с ПКЩЖ, не называют "RET/PTC", а вместо этого называют просто слитым белком. Например, продукты слияния между RET и ELKS и PCM1 можно обнаружить в ПКЩЖ, но эти слитые белки называют ELKS-RET и PCM1-RET (см., например, Romei and Elisei, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012). Роль перестроек RET-PTC в патогенезе ПКЩЖ была подтверждена у трансгенных мышей (Santoro et al., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). На сегодняшний день было идентифицировано множество партнеров по слиянию для ПКЩЖ и других типов рака, которые все имеют домен взаимодействия белок/белок, который индуцирует лиганд-независимую димеризацию RET и киназную активность (см., например, табл. 1). Недавно у около 2% пациентов с аденокарциномой легкого была выявлена 10,6 Мб перичентрическая 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 драйверной 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).

Помимо перестроек последовательности RET, точечные мутации с приобретением функции протоонкогена RET также стимулируют онкогенные события, как показано в случае 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 развиваться феохромоцитомы (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 М918Т, 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). Было обнаружено, что сигнальные компоненты RET экспрессируются в первичных опухолях молочной железы и функционально взаимодействуют с путем рецептора эстрогена-с в клеточных линиях опухоли молочной железы (Boulay et al., *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), в то время как экспрессия и активация RET лигандами семейства GDNF могут играть важную роль в периневральной инва-

зии различными типами раковых 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).

RET также экспрессируется в 30-70% случаев инвазивного рака молочной железы, причем экспрессия относительно чаще встречается во пухолях, положительных в отношении рецептора эстрогена (Plaza-Menacho, I, et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657; Essegheir, 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). 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).

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). 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., *Cancer Res.* 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).

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). 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-Мус, экспрессия которого является маркером неблагоприятного прогноза (Hofstra, R. M., W., et al., *Hum. Genet.* 1996, 97, 362-364; Petersen, S. and Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216).

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). 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.

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 форму-

лы 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.

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 на наличие 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.

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.

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. 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 (опухольями), 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 табл. 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 табл. 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 табл. 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. 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 оп-

ределяется 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. 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.

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). 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 (см., 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.

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.

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.

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 экс-

прессии, или их активности, или уровня любого из них включает наличие одной или более мутаций резистентности к ингибиторам RET.

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 (см., 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.

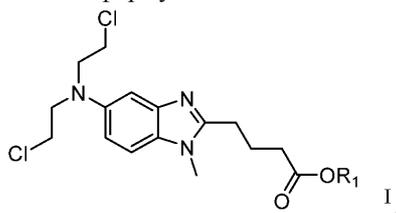
В области медицинской онкологии обычной практикой является применение комбинации различных форм лечения для лечения каждого пациента с раком. В медицинской онкологии другими компонентами таких совместных лечения или терапии в дополнение к композициям, предложенным в данном документе, могут быть, например, 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, т.е. 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. В некоторых вариантах реализации любых описанных в данном документе способов соединения 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. 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.

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.

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)метил]-N-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-пирозоло[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).

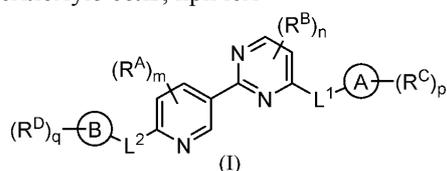
Дополнительные примеры других ингибиторов RET-киназы включают описанные в патентах США

№ 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



где R₁ представляет собой C₆-C₂₄-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.

Дополнительные примеры других ингибиторов RET-киназы включают описанные в международной публикации WO № 2016127074, которая включена в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления другой ингибитор RET представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, причем



где кольца A и B каждое независимо выбраны из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклила; каждый L¹ и L² независимо выбраны из связи, -(C₁-C₆-алкилен)-, -(C₂-C₆-алкенилен)-, -(C₂-C₆-алкинилен)-, -(C₁-C₆-галогеналкилен)-, -(C₁-C₆-гетероалкилен)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹)-, -O-(C₁-C₆-алкилен)-, -(C₁-C₆-алкилен)-O-, -N(R¹)-C(O)-, -C(O)N(R¹)-, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R¹)-, -N(R¹)-(C₁-C₆-алкилен)-, -N(R¹)-C(O)-(C₁-C₆-алкилен)-, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R¹)-C(O)-, -C(O)-N(R¹)-(C₁-C₆-алкилен)-, -(C₁-C₆-алкилен)-C(O)-N(R¹)-, -N(R¹)-S(O)₂-, -S(O)₂-N(R¹)-, -N(R¹)-S(O)₂-(C₁-C₆-алкилен)-, и -S(O)₂-N(R¹)-(C₁-C₆-алкилен)-; где каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, галогеналкилен и гетероалкилен независимо замещены 0-5 R¹;

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(R¹)(R¹); где каждый алкил, алкокси, галогеналкил, гидроксильный алкил и гидроксильный алкил независимо замещены 0-5 R^a;

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)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)OR¹, -(C₁-C₆-алкилен)-C(O)R¹, -SR¹, -S(O)₂R¹, -S(O)₂-N(R¹)(R¹), -(C₁-C₆-алкилен)-S(O)₂(R¹), -(C₁-C₆-алкилен)-S(O)₂-N(R¹)(R¹), -N(R¹)(R¹)-C(O)-N(R¹)(R¹)-N(R¹)-C(O)R¹, -N(R¹)-C(O)OR¹, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R¹)-C(O)R¹, -N(R¹)(R¹)-S(O)₂R¹ и -P(O)(R¹)(R¹); где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гетероалкила, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксильного алкила, 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 R¹ независимо выбран из водорода, гидроксильного, 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, гидроксильного алкила, гетероалкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила независимо замещен 0-5 R^b, или 2 R¹ 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, гидроксильный, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-гетероалкил, C₁-C₆-гидроксиалкил, C₁-C₆-алкокси, циклоалкил, гетероциклил или циано, где каждый из алкила, галогеналкила, гетероалкил, гидроксильного алкила, алкокси, циклоалкила и гетероциклила независимо замещены 0-5 R¹;

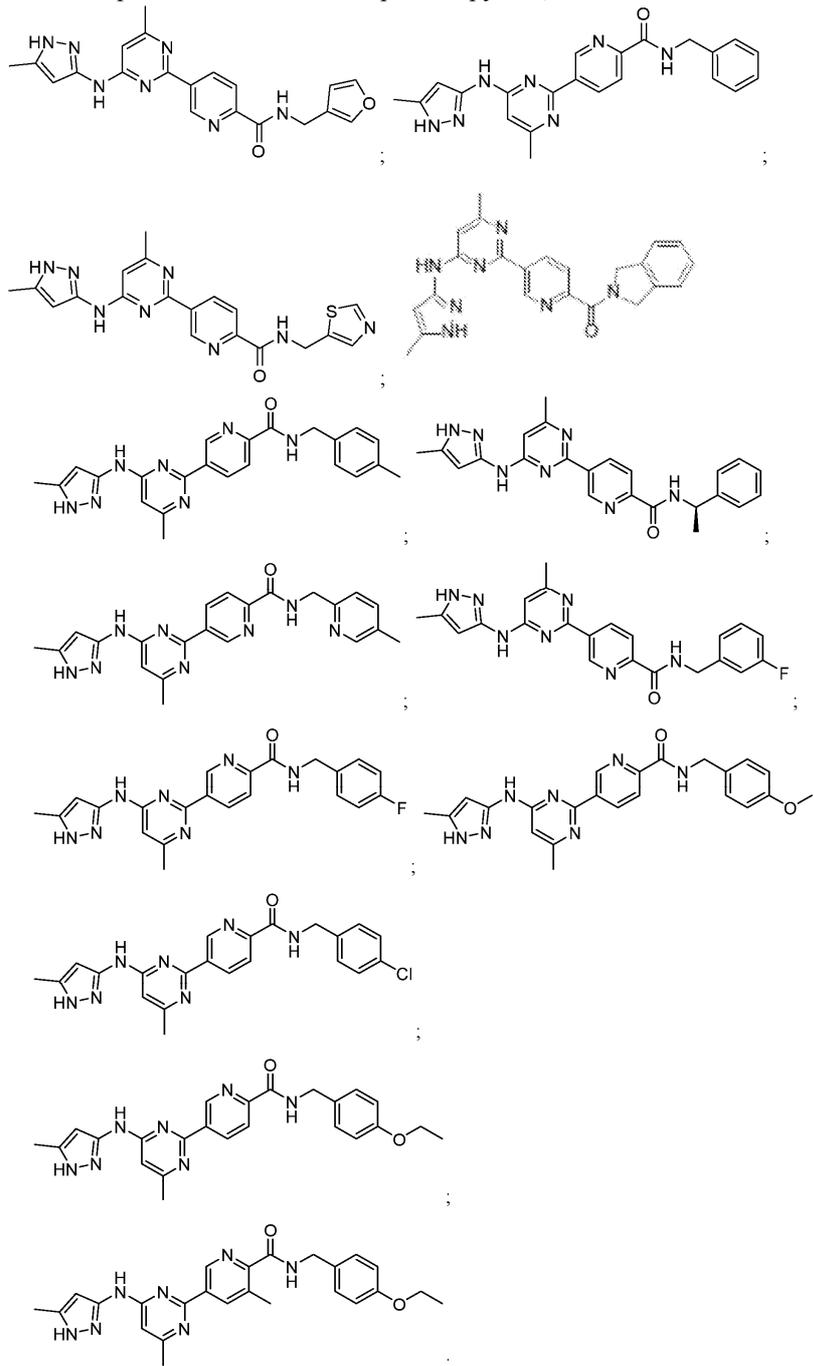
каждый R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-гетероалкил, галоген, гидроксильный, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-гидроксиалкил, циклоалкил или циано; или 2 R¹ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

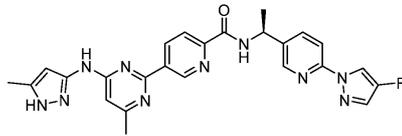
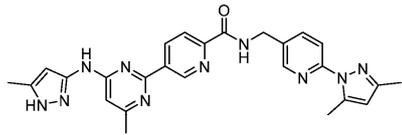
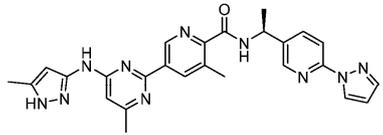
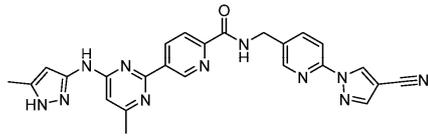
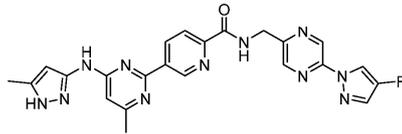
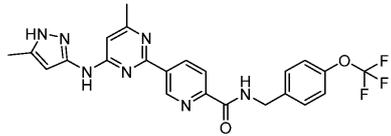
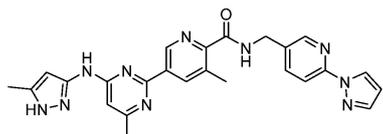
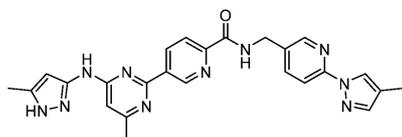
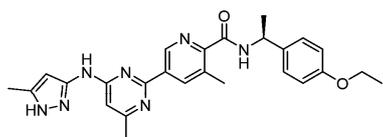
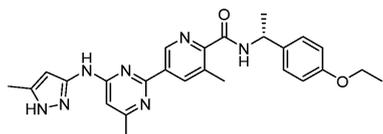
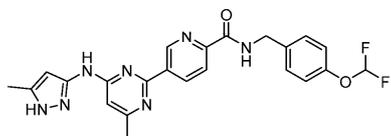
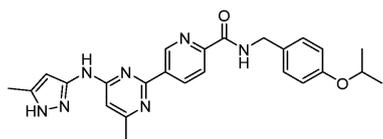
m равно 0, 1, 2 или 3;

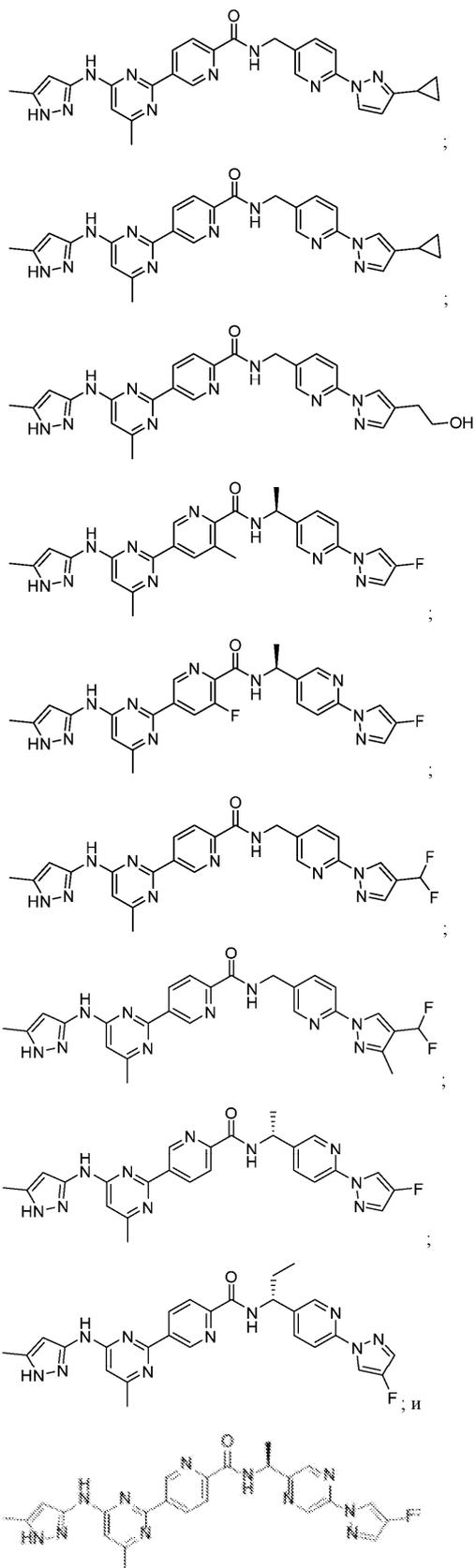
n равно 0, 1 или 2; и

p и q, каждый независимо, равны 0, 1, 2, 3 или 4.

Например, ингибитор RET может быть выбран из группы, состоящей из:

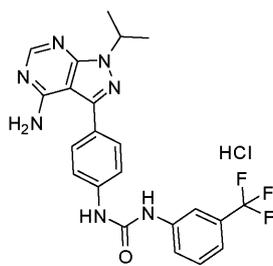






или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: АВТ-348 (N-[4-[4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]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-(бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карботиоамида); BPR1J373 (производное 5-фенилтиазол-2-иламинпиримидина); 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-карбоксамид); 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, ингибитор киназы VEGFR2 III) ((Z)-3-((3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метил)индолин-2-она); SU4984 (3-[4-(1-формилпиперазин-4-ил)бензиденил]-2-индолинона); витаферин А ((4β,5β,6β,22R)-4,27-дигидрокси-5,6,22,26-диэпоксиэргоста-2,24-диен-1,26-диола); XL-999 ((Z)-5-((1-этилпиперидин-4-ил)амино)-3-((3-фторфенил)(5-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)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). Дополнительные примеры ингибиторов RET включают: N-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N'-{4'-[(2"-бензамидо)пиридин-4"-иламино]фенил} мочевину; 1-изопропил-3-(фенилэтинил)-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-арилуреидобензиденил-индолин-2-оны. Другие лекарственные средства включают ингибиторы RET, такие как описанные, например, в патентах США № 7504509; 8299057; 8399442; 8067434; 8937071; 9006256; и 9035063; патентных публикациях США № 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; международных патентных публикациях 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, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Неограничивающие примеры лекарственных средств, нацеленных на рецепторную тирозинкиназу (например, Trk), включают афатиниб, кабозантиниб, цетуксимаб, кризотиниб, дабрафениб, энтрактиниб, эрлотиниб, gefитиниб, 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, RDX101, 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.

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-илметил)-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). Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают раскрытые 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-пирозол-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. 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. 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-ил)иден]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-(9 α , 10 β , 12 α))-2,3,9,10,11,12-гексагидро-10-гидрокси-10-(метоксикарбонил)-9-метил-9,12-эпокси-1H-дииндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]пирроло[3,4-i][1,6]бензодиазоцин-1-он), как описано в *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010; 4-аминопирозолилпиримидины, например, AZ-23 (((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пирозол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин), как описано в *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008; PNA-739358 (данузертиниб), как описано в *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007; G δ 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)метилен]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он), как описано в *IJAE* 115:117, 2010; милциклиб (PNA-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-метанодинбензо[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-карбоксамид); и VCP-902A; каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

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.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы пути передачи сигналов включают ингибиторы пути Ras-Raf-МЕК-ERK (например, биниметиниб, селеметиниб, энкорафиниб, сорафениб, траметиниб и вемурафениб), ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамацин, перифозин, темсиrolimus) и другие ингибиторы киназ, такие как барицитиниб, бригаиниб, капмагиниб, данусертиниб, 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, RXDX 103, RXDX 106, RXDX 108 и TG101209 (N-трет-бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензолсульфонамид).

Неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек включают ипилимумаб, тремелиму-маб, ниволумаб, пидилизумаб, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 и пембролизумаб.

В некоторых вариантах реализации изобретения цитотоксические химиотерапевтические средства выбраны из триоксида мышьяка, блеомицина, кабацитаксела, капецитабина, карбоплатина, цисплатина, циклофосамида, цитарабина, дакарбазина, даунорубицина, доцетаксела, доксорубицина, этопозиды, фторурацила, гемцитабина, иринотекана, ломустина, метотрексата, митомицина С, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, темозоломида и винкристина.

Неограничивающие примеры направленных на ангиогенез вариантов терапии включают афлибер-цепт и бевацизумаб.

Термин "иммунотерапия" относится к агенту, который модулирует иммунную систему. В некото-рых 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 реализа-ции изобретения иммунотерапия может задействовать иммунную клетку и/или повышать ее активность. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой клеточную иммуно-терапию (например, адоптивную Т-клеточную терапию, терапию дендритными клетками, терапию есте-ственными клетками-киллерами). В некоторых вариантах реализации изобретения клеточная иммуноте-рапия представляет собой sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). В не-которых вариантах реализации изобретения клеточная иммунотерапия включает клетки, которые экс-прессируют рецептор химерного антигена (CAR). В некоторых вариантах реализации изобретения кле-точная иммунотерапия представляет собой терапию клетками CAR-T. В некоторых вариантах реализа-ции изобретения клеточная терапия CAR-T представляет собой tisagenlecleucel (Kymriah™).

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой терапию на основе антител (например, моноклональных антител, конъюгированных антител). В некоторых вари-антах реализации изобретения терапия на основе антител представляет собой применение бевацизумаба (мвастиг™, авастин®), трастузумаба (герцептин®), авелумаба (бавенцио®), ритуксимаба (мабтера™, ри-туксан®), эдреколомаба (панорекс), даратумаба (дарзалекс®), оларатумаба (лартруво™), офатумаба (арзерра®), алемтузумаба (кампат®), цетуксимаба (эрбитукс®), ореговомаба, пембролизумаба (кейтруда®), динутиксимаба (унитуксин®), обинутузумаба (газива®), тремелимумаба (CP-675,206), ра-муцирумаба (цирамза®), ублитуксимаба (TG-1101), панитумумаба (вектибикс®), элотузумаба (эмплици-ти™), авелумаба (бавенцио®), неситумумаба (портрацца™), цирмутузумаба (UC-961), ибритумумаба (зевалин®), изатуксимаба (SAR650984), нимотузумаба, фрезолимумаба (GC1008), лирилумаба (INN), могамулизумаба (потелигео®), фиклатузумаба (AV-299), деносумаба (Х-гева®), ганитумаба, урелиума-ба, пидилизумаба или аматуксимаба.

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 озогамидин (милотарг™), инотузумаб озогамидин (беспонса®), брентуксимаб ведотин (адцетрис®), адо-трастузумаб эмтансин (TDM-1; кадци-ла®), мирветуксимаб соравтанзин (IMGN853) или анетумаб равтанзин.

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия включает применение блинатумо-маба (AMG103; блинцито®) или мидостаурина (ридапт).

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия включает применение токсина. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой применение денилей-кин дифтитокса (онтак®).

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой терапию на основе цитокинов. В некоторых вариантах реализации изобретения терапия на основе цитокинов пред-ставляет собой терапию интерлейкином 2 (IL-2), терапию интерфероном альфа (IFNα), терапию грану-лоцитарным 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 интро-на® (роферон-А®). В некоторых вариантах реализации изобретения терапия G-CSF представляет собой филграстим (нейпоген®).

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 тремелимуаб (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™).

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 (см., например, Rausch et al. (2014), *Human Vaccin Immunother* 10(11):3146-52; и Kubler et al. (2015) *J. Immunother Cancer* 3:26).

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой терапию на основе бацилл Кальмета-Герена (БКГ).

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой терапию онколитическим вирусом. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия онколитическим вирусом представляет собой применение talimogene alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой применение противораковой вакцины. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия противораковой вакцины представляет собой вакцину против вируса папилломы человека (ВПЧ). В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия против ВПЧ представляет собой гардасил®, гардасил9® или церварикс®. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия против вируса гепатита В (ВГВ). В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия против ВГВ представляет собой энгерикс-В®, рекомбиваксГВ® или GI-13020 (тармоген®). В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия противораковой вакцины представляет собой твинрикс® или педиарикс®. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия противораковой вакцины представляет собой биовакс ID®, онкофаг®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, риндопепимут®, цимавакс-ЭФР, лапулей-цел-Т (APC8024; нейвенге™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, гепкортеспенлизимут-L (гепко-V5), DCVAX®, SCI-B1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-сурвивак или виагенпумату-цел-L (HS-110).

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия представляет собой применение пептидной вакцины. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия пептидной вакцины представляет собой нелипимут-S (E75) (нейвакс™), IMA901 или сурвакс M (SVN53-67). В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия противораковой вакцины является иммуногенной аутологичной неоантигенной вакциной (см., например, Ott et al. (2017), *Nature* 547: 217-221; Sahin et al. (2017) *Nature* 547: 222-226). В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия противораковой вакцины представляет собой RGSН4К или NEO-PV-01. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия противораковой вакцины представляет собой вакцину на основе ДНК. В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия вакцины на основе ДНК представляет собой ДНК-вакцину маммаглобин-А (см., например, Kim et al. (2016), *Oncol Immunology* 5(2): e1069940).

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунотерапия иммунные агенты выбраны из альдеслейкина, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба, преднизона и сипулейцела-Т.

Неограничивающие примеры лучевой терапии включают терапию на основе радиоактивного йода, наружную дистанционную лучевую терапию и терапию на основе радия 223.

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. 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. Соответственно, в данном документе также предложен способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической комбинации, которая содержит (а) соединение формулы I или его фармацевтически прием-

лемую 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.

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.

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.

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.

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 дозровок 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.

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 фармацевтически 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 ежедневных 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.

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 сольва-

та, 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. 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 кровотоки 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. См., например, Zeng, Q. et al. *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64.

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. См., 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.

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.

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.

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. 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.

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 данном документе, присутствуют как первый, так и второй ингибиторы RET, первый и второй ингибиторы RET-киназы различаются.

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 табл. 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E. 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 № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix) примера № 361-380; xx) примера № 381-400; xxi) примера № 401-420; xxii) примера № 421-440; xxiii) примера № 441-460; xxiiii) примера № 461-480; xxv) примера № 481-500; xxvi) примера № 501-520; xxvii) примера № 521-540; или xxviii) примера № 541-561, 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 (а) выявление одного или более слитых белков из табл. 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы из табл. 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 табл. 3 или 4; и (d) введение соединения формулы I, выбранного из i) примера № 1-20; ii) примера № 21-40; iii) примера № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix) примера № 361-380; xx) примера № 381-400; xxi) примера № 401-420; xxii) примера № 421-440; xxiii) примера № 441-460; xxiiii) примера № 461-480; xxv) примера № 481-500; xxvi) примера № 501-520; xxvii) примера № 521-540; или xxviii) примера № 541-561, 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 (а) выявление слитого белка KIF5B-RET 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, 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 № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix) примера № 361-380; xx) примера № 381-400; xxi) примера № 401-420; xxii) примера № 421-440; xxiii) примера № 441-460; xxiiii) примера № 461-480; xxv) примера № 481-500; xxvi) примера № 501-520; xxvii) примера № 521-540; или xxviii) примера № 541-561, 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 качестве другого примера в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (а) 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 (а) 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 № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix)

примера № 361-380; хх) примера № 381-400; хxi) примера № 401-420; хxii) примера № 421-440; хxiii) примера № 441-460; хxiiii) примера № 461-480; хxv) примера № 481-500; хxvi) примера № 501-520; хxvii) примера № 521-540; или хxviii) примера № 541-561, 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 табл. 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы из табл. 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 № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix) примера № 361-380; xx) примера № 381-400; xxi) примера № 401-420; xxii) примера № 421-440; xxiii) примера № 441-460; xxiiii) примера № 461-480; xxv) примера № 481-500; xxvi) примера № 501-520; xxvii) примера № 521-540; или хxviii) примера № 541-561, 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 табл. 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 № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix) примера № 361-380; xx) примера № 381-400; xxi) примера № 401-420; xxii) примера № 421-440; xxiii) примера № 441-460; xxiiii) примера № 461-480; xxv) примера № 481-500; xxvi) примера № 501-520; xxvii) примера № 521-540; или хxviii) примера № 541-561, 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.

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 № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix) примера № 361-380; xx) примера № 381-400; xxi) примера № 401-420; xxii) примера № 421-440; xxiii) примера № 441-460; xxiiii) примера № 461-480; xxv) примера № 481-500; xxvi) примера № 501-520; xxvii) примера № 521-540; или xxviii) примера № 541-561, 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 табл. 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке RET-киназы из табл. 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 № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix) примера № 361-380; xx) примера № 381-400; xxi) примера № 401-420; xxii) примера № 421-440; xxiii) примера № 441-460; xxiiii) примера № 461-480; xxv) примера № 481-500; xxvi) примера № 501-520; xxvii) примера № 521-540; или xxviii) примера № 541-561, 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 табл. 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 № 41-60; iv) примера № 61-80; v) примера № 81-100; vi) примера № 101-120; vii) примера № 121-140; viii) примера № 141-160; ix) примера № 161-180; x) примера № 181-200; xi) примера № 201-220; xii) примера № 221-240; xiii) примера № 241-260; xiv) примера № 261-280; xv) примера № 281-300; xvi) примера № 301-320; xvii) примера № 321-340; xviii) примера № 341-360; xix) примера № 361-380; xx) примера № 381-400; xxi) примера № 401-420; xxii) примера № 421-440; xxiii) примера № 441-460; xxiiii) примера № 461-480; xxv) примера № 481-500; xxvi) примера № 501-520; xxvii) примера № 521-540; или xxviii) примера № 541-561, 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 им-

мунотерапией) 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).

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 табл. 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.

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 (т.е. 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 табл. 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E.

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 (с) 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 (с) 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 табл. 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибиторам RET могут включать замену в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E.

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 (с) 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 табл. 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.

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 (с) 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 табл. 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).

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 табл. 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).

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 табл. 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).

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 табл. 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 (а). Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие (а) 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) 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 табл. 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 (а).

Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие (а) 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 табл. 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 (а).

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 табл. 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 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 табл. 3 или 4 (например, заменой в аминокислотной позиции 804, например, V804M, V804L или V804E). 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.

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 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 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.

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.

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). 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 при-

емлемая соль или сольват, вводимые на этапе (а).

Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие (а) введение одной или более доз соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в течение некоторого периода времени; (b) после (а) 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 (а) 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 (а), 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 (а).

Также предложены способы выбора лечения для субъекта, имеющего рак, включающие (а) 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 (а), 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 (а).

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 фарма-

цветически 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.

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 табл. 3 или 4.

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 (т.е. 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). 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 энтерации 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 сенсibilизация периферической нервной системы приводит к висцеральной гиперчувствительности или аллодинии (Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444-1454).

См., например, публикацию США № 2015/0099762.

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. 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.

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. Также предложены способы лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) у нуждающегося в этом пациента, включающие (а) 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.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 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.

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.

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 (а) 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 ежедневных дозировках или с перерывами. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соли или сольват и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде комбинированной дозировки.

Кроме того, в данном документе предложены (i) фармацевтическая комбинация для лечения син-

дрома 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.

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 дозровок 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.

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. См., 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).

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 СПК, 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. См., например, патент США № 6531152.

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 собой 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. 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 собой 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.

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.

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.

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.

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 внутрочерепное, 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.

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 мас.% 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.

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 до около 500 мг активного ингредиента. Термин "единичная дозированная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозровок 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.

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 до около 10 мг, от около 10 до около 15 мг, от около 15 до около 20 мг, от около 20 до около 25 мг, от около 25 до около 30 мг, от около 30 до около 35 мг, от около 35 до около 40 мг, от около 40 до около 45 мг или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиции, предложенные в данном документе, содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Специалист в данной области поймет, что в этот диапазон входят соединения или композиции, содержащие от около 50 до около 100 мг, от около 100 до около 150 мг, от около 150 до около 200 мг, от около 200 до около 250 мг, от около 250 до около 300 мг, от около 350 до около 400 мг или от около 450 до около 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиции, предложенные в данном документе, содержат от около 500 до около 1000 мг активного ингредиента. Специалист в данной области поймет, что в этот диапазон входят соединения или композиции, содержащие от около 500 до около 550 мг, от около 550 до около 600 мг, от около 600 до около 650 мг, от около 650 до около 700 мг, от около 700 до около 750 мг, от около 750 до около 800 мг, от около 800 до около 850 мг, от около 850 до около 900 мг, от около 900 до около 950 мг или от около 950 до около 1000 мг активного ингредиента.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозровок 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.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, предложенные в данном документе, можно вводить в количестве от около 1 до около 100 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, предложенное в данном документе, можно вводить в количестве от около 1 до около 20 мг/кг, от около 5 до около 50 мг/кг, от около 10 до около 40 мг/кг, от около 15 до около 45 мг/кг, от около 20 до около 60 мг/кг или от около 40 до около 70 мг/кг. Например, около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95 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). 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 более 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.

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.

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

Следующие примеры иллюстрируют это изобретение.

Биологические примеры.

Пример А.

Ферментный анализ RET.

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 ТК-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 MgCl₂, 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 1хТК-ab-Cryptate в буфере для выявления HTRF (все от CisBio, часть № в каталоге 62TK0PEC). После 1 ч 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 логотрический 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 IC₅₀ определяли как концентрацию ингибитора, при которой ПОК равен 50 для аппроксимированной кривой. Значения IC₅₀ для исследуемых в этом анализе соединений представлены в табл. 5.

Пример В.

Клеточный анализ RET.

Клеточную активность соединения, ингибирующего RET-киназу, определяли в клетках НЕК-293, экспрессирующих слитый белок Kif5b-RET. Вкратце, клетки НЕК-293, экспрессирующие слитый белок Kif5b-RET, высевали при 50 тыс. клеток/лунку в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизинном, за день до анализа. Клетки инкубировали в течение 1 ч 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 ч среду удаляли, клетки фиксировали 3,8% формальдегидом в течение 20 мин, промывали ФСБ и пермеабилizировали в течение 10 мин 100% метанолом. Затем планшеты промывали ФСБ-0,05% Твин 20 и блокировали блокирующим раствором LI-COR (каталог LI-COR, № 927-40000) в течение 1 ч. Планшеты промывали ФСБ-0,05% Твин 20, затем инкубировали с антителом против фосфо-RET(Туг1062) (каталог Santa Cruz, № sc-20252-R) и антителом против GAPDH (каталог Millipore, № MAB374) в течение 2 ч. 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 ч. 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 Aeries. 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 IC₅₀ соответствует точке, в которой кривая пересекает 50 ПОК. Значения IC₅₀ для исследуемых в этом анализе соединений представлены в табл. 5.

Пример С.

Анализ мутанта RET G810R.

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 Argra Biopharma, Inc. (1 нМ фермента - p1982 партия № 160713. Киназу инкубировали с 250 нМ ТК-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 MgCl₂, 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 1хТК-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 логотрический 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 IC₅₀ соответствовало точке, в которой кривая наилучшего соответствия пересекала 50 ПОК.

Таблица 5

IC₅₀ соединений, которые исследовали в анализе в примерах А, В и С

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	24,0	145,2	1074,2	Н/Д
2	32,1	176,2	70,3	202,3
3	16,1	90,2	37,8	Н/Д
4	92,1	10000,0	437,2	Н/Д
5	15,4	66,9	30,8	Н/Д
6	16,8	61,8	22,4	Н/Д
7	25,2	141,4	23,3	Н/Д
8	66,2	315,7	95,2	Н/Д
9	14,9	95,8	32,6	Н/Д
10	110,1	492,8	Н/Д	Н/Д
11	42,5	143,1	89,7	Н/Д
12	9,5	46,6	24,0	Н/Д
13	19,2	95,6	38,6	Н/Д
14	165,4	1135,1	Н/Д	Н/Д
15	264,0	1839,1	Н/Д	Н/Д
16	14,1	45,0	133,9	Н/Д
17	18,1	62,8	11,8	Н/Д
18	11,7	116,4	37,4	Н/Д
19	11,4	40,0	40,6	Н/Д
20	30,9	127,7	39,4	Н/Д
21	20,2	94,2	14,5	255,1
22	50,3	239,1	100,2	Н/Д

035568

23	39,9	463,1	111,5	Н/Д
24	31,0	241,5	99,7	611,3
25	258,8	1693,0	Н/Д	Н/Д
26	4048,1	5174,2	Н/Д	Н/Д
27	3545,8	10000,0	Н/Д	Н/Д
28	1314,8	10000,0	Н/Д	Н/Д
29	345,1	2124,0	Н/Д	Н/Д
30	433,8	4733,4	Н/Д	Н/Д
31	13,5	88,2	26,5	Н/Д
32	69,6	409,7	85,6	Н/Д
33	9,9	88,1	21,1	Н/Д
34	19,7	138,2	19,9	Н/Д
35	209,8	1263,8	Н/Д	Н/Д
36	62,4	534,0	120,0	Н/Д
37	80,4	963,4	160,5	Н/Д
38	353,4	3915,7	Н/Д	Н/Д
39	15,1	97,2	23,5	Н/Д
40	63,2	802,4	193,7	Н/Д
41	25,2	208,7	54,1	Н/Д
42	33,0	188,5	107,8	Н/Д
43	25,9	59,1	1991,1	Н/Д
44	54,5	396,5	175,0	Н/Д
45	138,2	901,3	Н/Д	Н/Д
46	60,8	735,8	88,6	Н/Д
47	29,5	239,7	50,5	Н/Д
48	22,1	44,3	5,4	182,4
49	12,5	101,3	24,1	Н/Д
50	12,6	60,7	18,9	Н/Д
51	14,0	62,0	46,6	Н/Д
52	15,4	80,6	59,8	Н/Д
53	15,6	181,0	54,8	Н/Д
54	16,6	84,4	40,8	Н/Д
55	17,2	89,1	202,1	Н/Д
56	20,3	222,0	99,6	Н/Д
57	22,3	131,0	92,1	Н/Д
58	23,2	225,2	68,0	Н/Д
59	24,3	147,6	95,0	Н/Д
60	32,4	220,9	125,1	Н/Д
61	34,6	254,8	129,3	Н/Д
62	38,1	253,9	133,7	Н/Д
63	18,5	67,1	12,9	550,1
64	73,1	644,9	241,3	Н/Д
65	208,7	1451,6	Н/Д	Н/Д
66	54,6	250,1	157,2	Н/Д
67	6588,9	10000,0	Н/Д	Н/Д
68	166,2	1329,1	Н/Д	Н/Д
69	222,7	678,9	Н/Д	Н/Д
70	469,9	3978,2	Н/Д	Н/Д

035568

71	56,4	341,5	165,7	Н/Д
72	36,3	271,3	89,0	Н/Д
73	107,8	601,8	Н/Д	Н/Д
74	76,3	492,4	287,0	Н/Д
75	128,2	768,6	Н/Д	Н/Д
76	133,0	656,6	Н/Д	Н/Д
77	277,0	1133,2	Н/Д	Н/Д
78	180,1	920,8	Н/Д	Н/Д
79	241,6	968,2	Н/Д	Н/Д
80	1212,3	5647,2	Н/Д	Н/Д
81	728,9	4512,1	Н/Д	Н/Д
82	2656,5	8939,1	Н/Д	Н/Д
83	72,7	410,3	382,8	Н/Д
84	124,1	748,4	Н/Д	Н/Д
85	209,6	1003,6	Н/Д	Н/Д
86	120,8	696,6	Н/Д	Н/Д
87	215,6	1075,5	Н/Д	Н/Д
88	34,3	151,2	30,0	Н/Д
89	261,7	1190,6	Н/Д	Н/Д
90	454,6	1712,2	Н/Д	Н/Д
91	163,3	764,6	Н/Д	Н/Д
92	32,2	152,5	35,9	Н/Д
93	157,5	771,8	Н/Д	Н/Д
94	88,1	702,5	370,6	Н/Д
95	136,6	952,6	Н/Д	Н/Д
96	62,8	593,9	271,5	Н/Д
97	39,1	255,9	90,1	487,0
98	21,4	152,1	269,8	Н/Д
99	20,0	125,2	20,7	Н/Д
100	14,1	91,3	43,4	Н/Д
101	60,4	465,3	346,3	Н/Д
102	69,0	535,9	149,7	Н/Д
103	95,2	786,8	224,0	Н/Д
104	476,6	3574,3	Н/Д	Н/Д
105	45,4	237,2	138,3	Н/Д
106	33,3	360,8	58,5	Н/Д
107	47,2	457,7	67,4	Н/Д
108	54,6	543,1	102,95	Н/Д
108	25,2	Н/Д	91,7	Н/Д
110	8,1	18,5	4,5	90,0
111	16,4	74,9	10,5	Н/Д
112	25,7	162,9	40,4	Н/Д
113	614,9	4754,7	Н/Д	Н/Д
114	109,9	843,6	Н/Д	Н/Д
115	15,0	70,5	16,6	54,3
116	103,8	1255,1	221,8	Н/Д
117	51,6	322,0	135,9	Н/Д
118	19,2	103,8	32,8	Н/Д

035568

119	32,1	147,9	48,3	Н/Д
120	37,3	275,1	72,3	Н/Д
121	34,3	181,8	20,3	Н/Д
122	80,4	790,4	213,8	Н/Д
123	36,8	276,9	50,0	Н/Д
124	152,6	1075,5	294,6	Н/Д
125	27,5	310,4	69,2	Н/Д
126	91,5	708,9	181,3	Н/Д
127	41,9	228,5	201,5	Н/Д
128	10,2	24,0	2,5	575,7
129	21,6	179,2	24,1	Н/Д
130	30,9	183,7	20,1	Н/Д
131	41,5	422,5	113,5	Н/Д
132	256,3	1332,2	593,3	Н/Д
133	124,4	914,8	Н/Д	Н/Д
134	33,1	398,3	109,7	Н/Д
135	77,0	756,1	173,9	Н/Д
136	13,1	26,1	3,9	386,6
137	43,7	252,0	27,1	Н/Д
138	41,9	360,9	87,7	Н/Д
139	237,5	1733,1	Н/Д	Н/Д
140	23,5	219,7	96,2	Н/Д
141	85,5	651,3	159,0	Н/Д
142	51,0	319,0	59,1	Н/Д
143	36,3	276,0	46,5	Н/Д
144	39,3	220,6	37,4	Н/Д
145	55,1	560,5	115,5	Н/Д
146	113,7	712,2	Н/Д	Н/Д
147	84,2	867,7	256,2	Н/Д
148	144,5	1206,0	Н/Д	Н/Д
149	49,4	328,1	100,8	Н/Д
150	432,5	5390,5	Н/Д	Н/Д
151	490,4	5556,6	Н/Д	Н/Д
152	122,8	1986,9	Н/Д	Н/Д
153	36,7	283,5	69,7	Н/Д
154	26,2	180,3	26,8	Н/Д
155	28,0	146,1	45,0	Н/Д
156	31,9	157,6	20,5	Н/Д
157	35,0	346,0	72,3	Н/Д
158	100,6	703,4	130,9	Н/Д
159	270,8	1356,1	Н/Д	Н/Д
160	34,8	397,3	86,6	Н/Д
161	86,3	634,0	119,6	Н/Д
162	67,0	562,6	246,7	Н/Д
163	14,0	24,1	4,2	530,7
164	18,6	154,0	22,1	Н/Д
165	25,3	123,1	21,6	Н/Д
166	29,3	84,2	22,6	Н/Д

035568

167	35,3	320,9	89,5	Н/Д
168	50,4	212,9	50,8	Н/Д
169	63,0	299,4	109,3	Н/Д
170	68,6	426,2	146,2	Н/Д
171	144,4	912,1	Н/Д	Н/Д
172	268,6	1788,4	Н/Д	Н/Д
173	46,9	244,2	44,8	Н/Д
174	13,3	52,2	6,8	847,2
175	19,9	37,9	2,9	Н/Д
176	24,5	74,5	10,1	Н/Д
177	134,4	839,7	Н/Д	Н/Д
178	28,4	79,8	12,2	Н/Д
179	32,1	110,8	25,4	Н/Д
180	23,2	63,2	15,7	Н/Д
181	91,0	674,8	165,4	Н/Д
182	634,3	3688,8	Н/Д	Н/Д
183	15,1	34,1	6,4	472,6
184	21,6	82,5	17,0	3097,4
185	27,0	185,2	36,6	Н/Д
186	20,2	149,0	36,9	Н/Д
187	56,2	499,6	254,5	Н/Д
188	69,2	692,5	160,5	Н/Д
189	82,7	789,6	211,3	Н/Д
190	443,6	5301,9	Н/Д	Н/Д
191	37,3	207,3	111,6	Н/Д
192	12,3	282,3	44,7	Н/Д
193	38,3	372,5	38,6	Н/Д
194	57,8	610,2	106,8	Н/Д
195	30,5	178,1	73,6	Н/Д
196	78,1	567,2	238,3	Н/Д
197	149,4	1533,8	Н/Д	Н/Д
198	59,1	356,1	193,0	Н/Д
199	50,3	449,9	91,5	Н/Д
200	461,7	5324,1	Н/Д	Н/Д
201	59,0	273,6	90,0	Н/Д
202	278,2	2284,8	Н/Д	Н/Д
203	253,6	3034,5	Н/Д	Н/Д
204	103,7	581,8	131,7	Н/Д
205	18,2	89,0	11,7	Н/Д
206	61,3	519,1	78,0	Н/Д
207	27,4	123,0	18,8	Н/Д
208	33,3	234,5	40,4	Н/Д
209	41,3	288,1	39,7	Н/Д
210	34,5	196,7	57,2	786,7
211	113,5	901,6	Н/Д	Н/Д
212	222,7	2022,5	Н/Д	Н/Д
213	25,2	253,7	78,3	Н/Д
214	54,4	338,0	148,8	Н/Д

035568

215	108,5	753,1	Н/Д	Н/Д
216	29,1	211,8	73,3	Н/Д
217	27,0	189,9	68,4	Н/Д
218	85,6	499,9	194,1	Н/Д
219	77,8	423,7	92,3	Н/Д
220	101,8	661,0	181,7	Н/Д
221	54,9	293,0	55,0	Н/Д
222	40,8	273,9	40,9	Н/Д
223	57,1	438,6	62,1	Н/Д
224	125,7	1033,3	Н/Д	Н/Д
225	56,7	447,9	101,7	Н/Д
226	36,3	382,8	95,6	Н/Д
227	49,8	379,7	76,3	Н/Д
228	45,3	388,9	76,4	Н/Д
229	100,0	946,3	124,3	Н/Д
230	908,8	9120,4	Н/Д	Н/Д
231	398,9	2999,9	Н/Д	Н/Д
232	41,9	223,7	60,0	Н/Д
233	194,3	1040,2	Н/Д	Н/Д
234	533,5	4156,4	Н/Д	Н/Д
235	306,4	3651,1	Н/Д	Н/Д
236	348,3	3801,2	Н/Д	Н/Д
237	37,7	213,2	28,7	Н/Д
238	42,4	347,8	87,5	Н/Д
239	48,9	498,9	125,6	Н/Д
240	62,4	566,0	137,0	Н/Д
241	69,6	560,0	142,1	Н/Д
242	30,5	161,4	21,3	Н/Д
243	46,3	150,4	70,2	Н/Д
244	107,4	476,9	Н/Д	Н/Д
245	543,5	10000,0	Н/Д	Н/Д
246	413,8	7839,8	Н/Д	Н/Д
247	49,6	324,3	33,8	Н/Д
248	21,8	42,0	7,3	Н/Д
249	10,6	37,3	8,1	Н/Д
250	19,8	62,6	10,5	Н/Д
251	35,0	222,7	22,1	1828,5
252	29,9	59,0	10,9	3738,7
253	51,3	1141,8	85,5	Н/Д
254	14,8	85,7	36,8	104,5
255	14,4	128,3	22,2	80,1
256	39,3	512,3	445,1	Н/Д
257	483,3	6165,2	Н/Д	Н/Д
258	660,5	1914,1	Н/Д	Н/Д
259	74,9	930,5	251,5	Н/Д
260	240,5	3455,9	Н/Д	Н/Д
261	30,7	61,4	10,7	58,7
262	92,8	549,5	58,9	872,3

035568

263	93,2	1133,3	173,0	Н/Д
264	117,2	1326,1	Н/Д	938,2
265	156,5	1451,0	Н/Д	Н/Д
266	643,9	3333,3	Н/Д	Н/Д
267	121,7	1293,1	Н/Д	Н/Д
268	2835,2	8899,5	Н/Д	Н/Д
269	3789,0	10000,0	Н/Д	Н/Д
270	271,5	2977,8	1667,0	Н/Д
271	514,0	4965,8	Н/Д	Н/Д
272	69,8	982,3	673,4	Н/Д
273	109,4	1109,1	Н/Д	Н/Д
274	223,4	1756,1	Н/Д	Н/Д
275	965,2	9236,5	Н/Д	Н/Д
276	63,2	274,7	64,3	Н/Д
277	9,7	80,8	76,6	Н/Д
278	35,6	237,8	47,3	Н/Д
279	64,9	704,7	136,8	Н/Д
280	10,2	90,4	9,0	Н/Д
281	9,4	19,3	5,4	Н/Д
282	20,0	49,1	8,1	Н/Д
283	31,9	107,5	8,1	Н/Д
284	13,8	55,5	13,3	Н/Д
285	13,1	84,9	24,1	Н/Д
286	28,9	150,9	27,7	Н/Д
287	17,9	121,9	30,1	Н/Д
288	26,5	215,5	47,3	Н/Д
289	36,8	209,1	54,8	Н/Д
290	52,2	393,1	84,6	Н/Д
291	43,4	547,9	86,2	Н/Д
292	43,8	177,8	99,8	Н/Д
293	47,7	487,0	129,3	Н/Д
294	59,3	430,5	134,2	Н/Д
295	53,4	181,3	195,8	Н/Д
296	83,7	448,4	300,8	Н/Д
297	102,3	1091,2	787,6	Н/Д
298	33,9	234,8	31,4	Н/Д
299	33,5	302,0	29,5	Н/Д
300	31,0	257,6	50,2	Н/Д
301	24,0	181,0	113,1	Н/Д
302	65,1	504,4	158,5	Н/Д
303	75,0	605,4	264,1	Н/Д
304	100,2	652,5	383,3	Н/Д
305	108,1	680,5	Н/Д	Н/Д
306	125,4	881,5	Н/Д	Н/Д
307	229,0	1552,5	Н/Д	Н/Д
308	255,8	2199,0	Н/Д	Н/Д
309	140,5	1056,1	Н/Д	Н/Д
310	319,2	3631,3	Н/Д	Н/Д

035568

311	117,4	215,0	Н/Д	Н/Д
312	20,8	287,9	26,1	Н/Д
313	13,7	132,1	9,2	Н/Д
314	28,9	308,4	36,1	Н/Д
315	9,6	23,2	4,9	Н/Д
316	31,9	221,4	38,2	Н/Д
317	20,7	196,6	44,3	Н/Д
318	69,5	345,6	142,7	Н/Д
319	53,5	674,9	166,2	Н/Д
320	88,8	701,8	1667,0	Н/Д
321	94,7	757,0	1667,0	Н/Д
322	223,4	1490,6	Н/Д	Н/Д
323	9,9	21,6	4,0	Н/Д
324	11,4	15,5	10,9	Н/Д
325	24,2	103,6	27,8	Н/Д
326	41,1	368,2	78,8	Н/Д
327	94,7	517,6	314,1	Н/Д
328	82,4	586,8	444,5	Н/Д
329	106,7	337,0	Н/Д	Н/Д
330	45,4	372,1	93,2	Н/Д
331	9,4	30,8	10,3	Н/Д
332	14,6	75,5	24,4	Н/Д
333	29,4	218,1	33,2	Н/Д
334	38,5	251,0	46,0	Н/Д
335	39,4	218,5	47,1	Н/Д
336	45,3	334,8	164,0	Н/Д
337	12,6	30,0	4,6	Н/Д
338	33,6	568,2	70,4	Н/Д
339	51,7	756,7	236,9	Н/Д
340	65,1	582,7	769,3	Н/Д
341	79,2	397,2	1667,0	Н/Д
342	63,8	309,7	1667,0	Н/Д
343	55,3	329,9	970,1	Н/Д
344	65,6	552,2	175,1	Н/Д
345	26,8	140,5	37,5	Н/Д
346	35,2	172,7	45,9	Н/Д
347	77,9	832,3	161,1	Н/Д
348	183,9	1196,6	Н/Д	Н/Д
349	55,7	348,7	260,8	Н/Д
350	77,2	225,7	96,1	Н/Д
351	313,9	2730,6	Н/Д	Н/Д
352	2379,9	10000,0	Н/Д	Н/Д
353	89,3	570,5	128,6	Н/Д
354	3347,1	10000,0	Н/Д	Н/Д
355	405,4	5472,6	Н/Д	Н/Д
356	242,1	2291,9	Н/Д	Н/Д
357	154,1	2082,0	Н/Д	Н/Д
358	50,3	710,0	150,6	Н/Д

035568

359	60,7	1477,2	100,2	Н/Д
360	190,6	2393,4	Н/Д	Н/Д
361	62,5	288,0	102,7	Н/Д
362	170,0	732,6	Н/Д	Н/Д
363	31,7	88,9	24,8	Н/Д
364	257,3	1895,7	Н/Д	Н/Д
365	47,8	187,1	61,0	Н/Д
366	22,3	47,5	19,3	Н/Д
367	109,1	1098,7	Н/Д	Н/Д
368	19,8	47,2	30,3	Н/Д
369	16,2	36,9	12,1	Н/Д
370	19,4	56,5	13,5	Н/Д
371	28,9	147,3	35,7	Н/Д
372	33,9	78,7	35,7	Н/Д
373	277,5	2974,6	Н/Д	Н/Д
374	581,6	6256,9	Н/Д	Н/Д
375	113,1	1561,6	Н/Д	Н/Д
376	164,8	2788,1	Н/Д	Н/Д
377	69,9	977,2	149,0	Н/Д
378	110,3	1374,6	Н/Д	Н/Д
379	474,9	4809,7	Н/Д	Н/Д
380	127,5	1994,2	Н/Д	Н/Д
381	147,5	1714,8	Н/Д	Н/Д
382	31,2	134,0	28,9	Н/Д
383	32,8	257,8	55,3	Н/Д
384	77,4	598,8	381,7	Н/Д
385	59,5	401,8	112,0	Н/Д
386	193,8	2911,9	Н/Д	Н/Д
387	355,0	4202,6	Н/Д	Н/Д
388	72,6	551,6	223,5	Н/Д
389	44,3	236,7	50,2	Н/Д
390	69,2	621,2	231,1	Н/Д
391	459,9	5367,8	Н/Д	Н/Д
392	170,9	3419,8	Н/Д	Н/Д
393	706,7	7376,4	Н/Д	Н/Д
394	111,6	887,1	Н/Д	Н/Д
395	365,2	2494,9	Н/Д	Н/Д
396	110,9	1859,9	Н/Д	Н/Д
397	75,6	668,0	51,9	Н/Д
398	197,0	3411,4	Н/Д	Н/Д
399	86,8	1309,2	129,2	Н/Д
400	110,0	1427,0	Н/Д	Н/Д
401	94,9	1249,8	261,5	Н/Д
402	114,1	1349,6	Н/Д	Н/Д
403	50,3	738,7	105,0	Н/Д
404	293,8	6841,7	Н/Д	Н/Д
405	48,2	331,7	70,0	Н/Д
406	46,5	299,7	46,2	Н/Д

035568

408	159,2	3136,0	Н/Д	Н/Д
409	502,1	5012,6	Н/Д	Н/Д
410	69,6	1038,4	1667,0	Н/Д
411	264,3	2912,5	1667,0	Н/Д
412	184,1	2524,7	Н/Д	Н/Д
413	388,6	3712,7	Н/Д	Н/Д
414	298,0	3136,0	990,0	Н/Д
415	61,6	767,8	146,5	Н/Д
416	14,1	48,3	9,3	Н/Д
417	109,3	974,6	Н/Д	Н/Д
418	340,4	3890,4	Н/Д	Н/Д
419	402,4	5308,7	Н/Д	Н/Д
420	280,2	4516,5	Н/Д	Н/Д
421	135,3	685,8	Н/Д	Н/Д
422	27,4	101,6	256,9	Н/Д
423	15,0	82,9	13,7	Н/Д
424	102,3	736,4	Н/Д	Н/Д
425	21,2	162,0	49,7	3238,7
426	24,5	157,0	23,5	1489,0
427	38,7	448,8	51,1	3764,4
428	24,1	135,4	33,4	1742,5
429	38,5	452,6	34,2	5466,1
430	45,1	333,2	25,1	4137,1
431	4,5	12,3	2,4	Н/Д
432	29,5	155,5	20,8	Н/Д
433	14,2	28,4	3,3	246,8
434	9,3	18,1	2,8	Н/Д
435	9,5	25,0	6,5	Н/Д
436	34,3	117,9	11,5	351,1
437	19,0	138,8	11,1	278,0
438	10,4	53,4	5,2	104,8
439	22,6	47,0	5,7	128,1
440	13,2	32,6	36,4	Н/Д
441	45,3	433,6	63,2	Н/Д
442	13,8	21,5	2,0	100,6
443	6,5	11,9	0,8	Н/Д
444	7,8	16,1	3,6	68,5
445	8,2	24,0	2,5	Н/Д
446	9,5	44,7	10,0	119,7
447	18,2	32,1	2,7	213,4
448	9,6	20,4	94,5	Н/Д
449	11,9	28,7	2,9	400,8
450	11,4	31,3	12,6	112,7
451	8,3	14,7	7,6	52,4
452	12,4	28,4	2,9	281,7
453	9,2	29,3	227,2	Н/Д
454	16,3	47,9	8,2	1938,2
455	23,2	53,3	5,5	904,7

035568

456	14,7	30,0	6,7	Н/Д
457	22,4	35,4	2,8	521,9
458	59,0	210,4	29,7	4116,7
459	10,6	56,1	15,5	123,0
460	12,9	27,4	2,3	207,5
461	5,6	16,4	90,8	Н/Д
462	9,0	11,9	17,5	84,8
463	22,8	158,5	256,1	Н/Д
464	38,8	252,8	61,3	Н/Д
465	48,5	289,1	103,2	Н/Д
466	9,7	46,4	19,3	Н/Д
467	13,5	31,8	10,2	Н/Д
468	4,8	10,2	6,0	Н/Д
469	12,0	27,3	17,6	Н/Д
470	5,5	10,4	4,0	41,0
471	18,3	29,5	10,6	175,3
472	14,5	77,0	30,1	Н/Д
473	17,4	58,4	8,2	642,2
474	33,7	88,3	22,1	Н/Д
475	20,0	50,0	3,4	252,5
476	20,0	55,1	21,3	Н/Д
477	35,4	95,0	28,9	Н/Д
478	18,3	39,9	3,2	208,3
479	12,6	51,4	10,4	242,0
480	7,4	29,3	8,3	Н/Д
481	28,4	65,4	18,8	Н/Д
482	9,1	22,9	25,9	Н/Д
483	19,4	28,3	6,8	159,2
484	38,2	75,2	14,4	814,4
485	289,6	4217,1	Н/Д	Н/Д
486	21,7	162,4	101,8	Н/Д
487	64,7	632,9	134,6	Н/Д
488	80,7	321,9	144,4	Н/Д
489	12,5	35,9	2,7	614,5
490	28,2	67,5	13,2	Н/Д
491	19,7	75,5	38,0	Н/Д
492	86,1	518,8	122,8	Н/Д
493	15,3	74,6	35,2	Н/Д
494	76,8	269,4	195,4	Н/Д
495	20,6	139,9	37,5	Н/Д
496	30,1	114,1	34,8	Н/Д
497	23,5	115,9	29,3	Н/Д
498	41,4	48,9	57,3	Н/Д
499	42,5	70,2	49,5	Н/Д
500	170,3	325,4	Н/Д	Н/Д
501	102,4	298,9	100,7	Н/Д
502	487,6	931,3	Н/Д	Н/Д
503	692,5	6084,2	Н/Д	Н/Д

035568

504	25	140	88	>10000
505	256	4286	NA	2662
506	213	638	NA	3427
507	10	77	15	79
508	28	117	64	143
509	14	91	NA	147
510	18	111	NA	192
511	61	514	NA	841
512	38	224	NA	380
513	276	2250	NA	3009
514	572	2430	NA	2231
515	108	1122	NA	1990
516	93	885	NA	1117
517	295	1766	NA	2474
518	28	579	192	476
519	235	2386	NA	1487
520	730	5111	NA	6810
521	78	695	170	1329
522	81	695	NA	1290
523	51	483	96	473
524	314	2114	NA	2780
525	1415	3518	NA	3633
526	90	817	NA	997
527	292	4765	NA	2041
528	148	1541	NA	1392
529	66	584	73	839
530	70	698	94	941
531	58	1322	176	2327
532	301	5330	NA	8885
533	124	767	NA	876
534	104	625	NA	1051
535	18	54	16	1534
536	43	256	18	1761
537	371	5945	NA	NA
538	172	1489	NA	NA
539	35	250	127	NA
540	72	559	210	NA
541	170	1253	NA	NA
542	12	150	18	229
543	7	31	9	102
544	4	28	8	65
545	12	74	51	1136
546	23	77	28	284
547	5	16	5	39
548	17	153	35	374
549	10	144	13	535
550	12	62	17	433
551	3	11	7	323

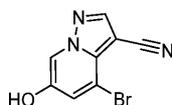
552	1	7	15	101
553	2	11	39	153
554	19	207	28	727
555	19	114	33	868
556	4	91	162	153
557	2529	1372	NA	3679
558	230	585	NA	3621
559	10	88	23,8	301,8
560	43,5	334,7	105,35	1462,9
561	165,3	972,7	292,65	2461,5

Н/Д=нет данных.

Синтетические примеры.

Синтез интермедиатов.

Интермедиат P1.



4-Бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Часть А: получение О-(мезитилсульфонил)гидроксиламина.

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 мин и затем нагревали до температуры окружающей среды. Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), доводили до pH 4 с помощью 1н. HCl_(водн.). Органический слой сушили (Na₂SO₄), 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%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,66 (уш. с, 1H), 6,98 (с, 2H), 2,67 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

Стадия 2: получение О-(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 мин. 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 мин. 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 MgSO₄ в течение 30 мин, и затем фильтровали и промывали ДХМ (420 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде 0,22 М раствора в ДХМ.

Часть В: получение 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение 2,4,6-триметилбензолсульфоната 1-амино-3-бром-5-метоксипиридиния. В раствор О-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (часть А, 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 ч при 0°C, затем дополнительно добавляли 3-бром-5-метоксипиридин (250 мг, 1,39 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 0°C. Реакционную смесь разбавляли Et₂O (600 мл), перемешивали при 0°C в течение 10 мин, и затем фильтровали при пониженном давлении, промывали Et₂O (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%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,25 (уш. с, 1H), 8,99 (м, 1H), 8,74 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 6,83 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,65 (с, 6H), 2,22 (с, 3H).

Стадия 2: получение этил-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата и этил-4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата. К перемешиваемой с помощью магнитной мешалки белой суспензии 1-амино-3-бром-5-метоксипиридиния 2,4,6-триметилбензолсульфоната (33,24 г, 82,42 ммоль) в ДМФА (82 мл) при температуре окружающей среды добавляли ТЕА (22,98 мл, 164,8 ммоль) с последующим добавлением по каплям этилпропиолат (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 мин, 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 ^1H ЯМР) с 6-Br изомером в качестве основного изомера (21 г). Влажная твердая смесь изомеров (около 75% мас./мас.) 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 ^1H ЯМР (CDCl_3) $\delta 3,98$ (изомер 6-Br) в сравнении с 3,83 (4-Br изомер).

Стадия 3: получение 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (P1) и 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина. Изомерную смесь этил 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата и этил 4-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата со стадии 2 (15 г, 50,1 ммоль) добавляли к 48% HBr (114 мл) при перемешивании, затем нагревали при 80°C в течение 90 мин 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-а]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).

^1H ЯМР (CDCl_3) $\delta 8,26$ (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 (2×500 мл). 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-а]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-а]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).

^1H ЯМР (CDCl_3) $\delta 8,02$ (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,80 (с, 3H).

Стадия 4: получение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида. Раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]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 М $\text{NaOH}_{(\text{водн.})}$ до pH 9-10. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, и затем фильтровали при пониженном давлении. Твердое вещество последовательно промывали водой (3×50 мл) и МТБЭ (3×50 мл). Собранное твердое вещество суспендировали в ДХМ (500 мл), перемешивали на ультразвуковой бане в течение 30 мин, 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).

Стадия 5: получение оксима 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида. К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]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 суспендировали в воде (150 мл), и затем медленно добавляли насыщенный $\text{NaHCO}_3_{(\text{водн.})}$ (30 мл). После перемешивания в течение 1 ч 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).

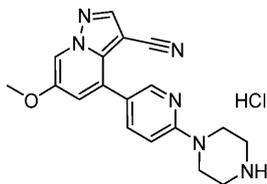
Стадия 6: получение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. E/Z смесь 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегидоксима (4,95 г, 18,33 ммоль) в уксусном ангидриде (172,9 мл, 1833 ммоль) перемешивали при 140°C в течение 25 ч, и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную суспензию дополнительно охлаждали на ледяной бане в течение 15 мин, и затем фильтровали при пониженном давлении и последовательно промывали водой (200 мл) и МТБЭ (300 мл), получая указанное в заголовке соединение (3,74 г, выход 81%).

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) $\delta 8,70$ (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

Стадия 7: получение 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]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 $\text{N}_{2(\text{г})}$, 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 твердое вещество 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 соединения (46,18 г, выход 98%) достаточной чистоты для последующего использования.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ 10,48 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,64 (3, 1H).
Интермедиат P2.

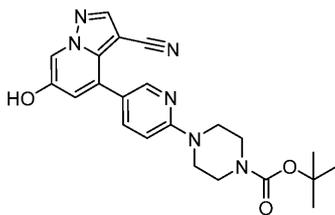


гидрохлорид 6-метокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К перемешиваемому раствору 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1, стадия 6 часть B; 425 мг, 1,69 ммоль) в диоксане (33,7 мл) добавляли трет-бутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (985 мг, 2,53 ммоль) и 2 М K_2CO_3 (водн.) (1,69 мл, 3,37 ммоль). После продувки $\text{N}_{2(\text{г})}$ в течение 5 мин к смеси добавляли X-phos (161 мг, 0,337 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (77,2 мг, 0,0843 ммоль) и снова продували $\text{N}_{2(\text{г})}$ в течение дополнительных 5 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C , затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Двухфазную смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% 20% MeOH/ДХМ в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (842 мг, количественный выход).

Стадия 2: получение гидрохлорида 6-метокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (842 мг, 1,94 ммоль) в 20% MeOH/ДХМ (20 мл) добавляли 5-бн. HCl в изо-PrOH (5 мл, 1,94 ммоль). После перемешивания в течение 6 ч при температуре окружающей среды суспензию фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали водой с получением очищенного указанного в заголовке соединения, в виде гидрохлорида (459 мг, выход 71%).

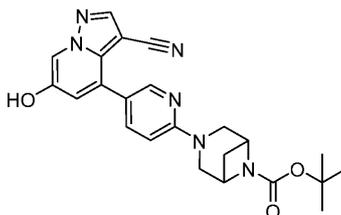
Интермедиат P3.



трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1; 1,20 г, 5,04 ммоль) и трет-бутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,36 г, 6,05 ммоль) в 2 М Na_2CO_3 (водн.) (2,63 мл, 5,25 ммоль) и диоксане (2 мл) продували $\text{N}_{2(\text{г})}$ в течение 5 мин. К смеси добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (121 мг, 0,105 ммоль) и продували через нее $\text{N}_{2(\text{г})}$ в течение дополнительных 5 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C в атмосфере $\text{N}_{2(\text{г})}$. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли воду (100 мл). Полученную двухфазную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-90% ACN/вода в качестве градиента элюента). Очищенный остаток желтого цвета растворяли в ДХМ, и затем добавляли активированный уголь. Смесь с углем фильтровали через Celite®, промывали дополнительным количеством ДХМ перед концентрированием фильтрата при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,55 г, выход 73%).
МС (apci) $m/z=421,1$ (M+H).

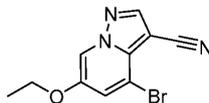
Интермедиат Р4.



трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

В сосуде под давлением в раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р1; 181 мг, 0,761 ммоль) в диоксане (7,61 мл) добавляли (6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (интермедиат R4; 243 мг, 0,761 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (44,0 мг, 0,0381 ммоль) и 2 М Na₂CO_{3(водн.)} (381 мкл, 0,761 ммоль). Полученную смесь продували Ar_(г), и затем сосуд герметично закрывали и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na₂SO_{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 (72 мг, выход 22%). МС (арси) m/z=433,2 (M+H).

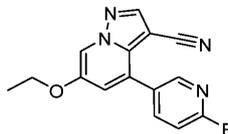
Интермедиат Р5.



4-бром-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р1; 4,0 г, 16,80 ммоль) в DMA (100 мл) добавляли K₂CO_{3(тв)} (7,0 г, 51 ммоль) и йодэтаном (2,0 мл, 25 ммоль), и затем перемешивали в течение 3 ч при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и затем выливали в смесь 1:1 Na₄OH/вода. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество выделяли, получая указанное в заголовке соединение (4,35 г, выход 97%) достаточной чистоты для последующего использования.

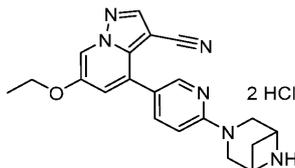
Интермедиат Р6.



6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В сосуде под давлением в раствор 4-бром-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р5; 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(PPh₃)₄ (217 мг, 0,188 ммоль) и 2 М Na₂CO_{3(водн.)} (4,70 мл, 9,40). Полученную смесь продували Ar_(г), и затем сосуд герметично закрывали. 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 Na₂SO_{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 (арси) m/z=283,1 (M+H).

Интермедиат Р7.



дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Были использованы два способа (способ А и способ В, как описано ниже) для получения данного интермедиата.

Способ А.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р6; 347 мг, 1,23 ммоль), трет-бутил 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (365,6 мг, 1,844 ммоль) и K_2CO_3 (тв.) (1,699 г, 12,29 ммоль) в ДМСО (6,15 мл) перемешивали в течение 3 дней при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли водой 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. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (434,5 мг, выход 77%). МС (арси) $m/z=461,2$ (M+H).

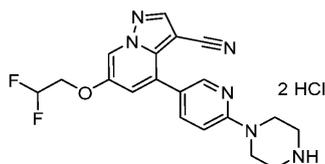
Стадия 2: получение дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (44 мг, 0,096 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, после чего дополнительно добавляли 4н. HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания в течение еще 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (34 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=361,1$ (M+H).

Способ Б.

Стадия 1: получение трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В сосуде под давлением в раствор 4-бром-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р5; 38 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (1,4 мл) последовательно добавляли (6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)борную кислоту (интермедиат R4; 50 мг, 0,16 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (8,2 мг, 0,007 ммоль) и 2 М Na_2CO_3 (водн.) (0,7 мл, 0,14 ммоль). Полученную смесь продували $Ar(g)$, затем сосуд герметично закрывали. 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, затем 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 (44 мг, выход 67%). МС (арси) $m/z=461,2$ (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Аналогична стадии 2 способа А описанного выше.

Интермедиат Р8.



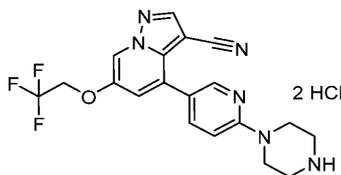
дигидрохлорид 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение 2,2,2-трифторацетат трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Смесь трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат Р3; 88 мг, 0,21 ммоль), 2-бром-1,1-дифторэтана (36,4 мг, 0,251 ммоль) и K_2CO_3 (тв.) (86,78 мг, 0,6279 ммоль) в ДМФА (2,09 мл) перемешивали 24 ч при 50°C. Затем дополнительно добавляли 2-бром-1,1-дифторэтана (36,40 мг, 0,2512 ммоль) и полученную смесь перемешивали еще 6 ч при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем 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 в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли 2,2,2-трифторацетата (30 мг, 26% выход). МС (арси) $m/z=485,2$ (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата 2,2,2-трифторацетата (30 мг, 0,0619 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем

добавляли еще 4 М НСl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль). Окончание реакции контролировали с помощью ЖХМС и после завершения упаривали при пониженном давлении, азеотропно с Et₂O (3×10 мл), с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (23,8 мг, количественный выход). МС (apci) m/z=385,1 (M+H).

Интермедиат P9.

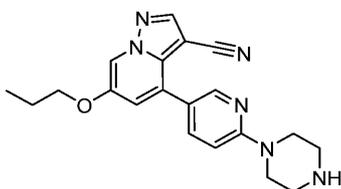


дигидрохлорид 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2,2,2-трифторэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 100 мг, 0,238 ммоль) в ДМФА (1,19 мл) добавляли DIEA (124,6 мкл, 0,7135 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (51,40 мкл, 0,3567 ммоль). Полученную смесь перемешивали 4 ч при температуре окружающей среды, и затем добавляли воду. Реакционную смесь распределяли между EtOAc, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Полученные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным MgSO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (30 мг, 25% выход). МС (apci) m/z=503,2 (M+H).

Стадия 2: Получение дигидрохлорида 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2,2,2-трифторэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,060 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям 4 М НСl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем добавляли еще 4 М НСl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль). Окончание реакции контролировали с помощью ЖХМС и после завершения упаривали при пониженном давлении, азеотропно с Et₂O (3×10 мл), с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (24 мг, количественный выход). МС (apci) m/z=403,1 (M+H).

Интермедиат P10.



4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-пропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-пропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 101,3 мг, 0,2409 ммоль) и K₂CO_{3(тв)} (66,59 мг, 0,4818 ммоль) в ДМФА (1,21 мл) медленно добавляли 1-бромпропан (24,1 мкл, 0,265 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-6% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (100 мг, 90% выход). МС (apci) m/z=463,2 (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-пропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-пропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,216 ммоль) в ДХМ (1,08 мл) добавляли ТФК (1,08 мл, 0,2162 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным Na₂CO_{3(водн.)} и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением чистого указанного в заголовке соединения (78 мг, выход 100%). МС (apci) m/z=363,2 (M+H).

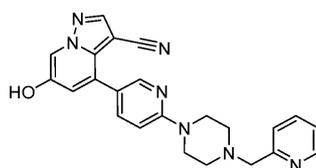
Все промежуточные соединения в табл. АА и их Вос-защищенные пиперазинсодержащие исходные соединения были получены и очищены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза

интермедиата P10. В каждом случае 1-бромпропан заменяли подходящим алкилгалогенидом, и для хроматографической очистки каждого исходного соединения для трет-бутилкарбамата использовали соответствующий градиентный элюент. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно.

Таблица АА

Интермедиат №	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
P11		6-изобутоксн-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	377,2 (M+H)
P12		6-(неопентилокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	391,2 (M+H)
P13		6-(2-метилбутоксн)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	391,2 (M+H)
P14		6-(2-этилбутоксн)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	405,2 (M+H)
P15		6-(циклобутилметоксн)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	389,2 (M+H)

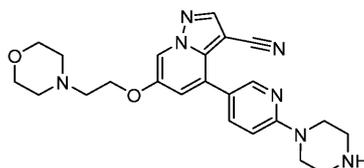
Интермедиат P16.



6-гидрокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В сосуде под давлением через смесь 4-бром-6-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1; 100 мг, 0,420 ммоль) и 1-(пиридин-2-илметил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (интермедиат R9; 192 мг, 0,504 ммоль) в диоксане (4 мл) и 2 М Na₂CO₃(водн.) (1,05 мл, 2,10 ммоль) продували N₂(г) в течение 5 мин. К смеси добавляли Pd(PPh₃)₄ (48,5 мг, 0,0420 ммоль) и продували N₂(г) в течение дополнительных 5 мин. Сосуд герметично закрывали, и смесь перемешивали в течение 15 ч при 80°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли водой (5 мл) и добавляли 2 М HCl(водн.) (0,9 мл). Полученную двухфазную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-90% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, выход 20%). МС (apci) m/z=412,1 (M+H).

Интермедиат P17.

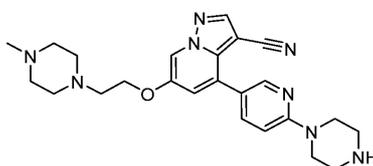


6-(2-морфолиноэтоксн)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К холодному (0°C) раствору PPh₃ (444 мг, 1,69 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (10,0 мл) добавляли DIAD (333 мкл, 1,69 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при 0°C. К полученной смеси при 0°C добавляли раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазина-1-карбоксилата (интермедиат Р3; 356 мг, 0,847 ммоль) и 2-морфолиноэтан-1-ола (207 мкл, 1,69 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (20,0 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-30% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (303 мг, 67% выход). МС (арси) m/z=534,2 (M+H).

Стадия 2: получение 6-(2-морфолиноэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (303 мг, 0,568 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) добавляли ТФК (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, и затем очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO₃(водн.). Объединенные органические экстракты отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (100 мг, 41% выход) МС (арси) m/z=434,1 (M+H).

Интермедиат Р18.

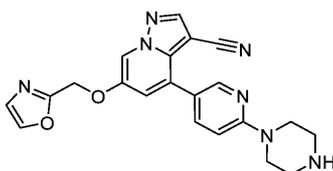


6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К холодному (0°C) раствору PPh₃ (233,9 мг, 0,8919 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (6,0 мл) добавляли DIAD (175,6 мкл, 0,8919 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при 0°C. К полученной смеси при 0°C добавляли раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазина-1-карбоксилата (интермедиат Р3; 250,0 мг, 0,5946 ммоль) и 1-(N-гидроксиэтил)-4-метилпиперазина (102,9 мг, 0,7135 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (12,0 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-30% ДХМ-MeOH с 2% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения, которое немедленно переносили в стадию 2. МС (арси) m/z=547,2 (M+H).

Стадия 2: получение 6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в 1:1 ДХМ:ТФК (6,0 мл) перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO₃(водн.). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (146,4 мг, выход 55%). МС (арси) m/z=447,2 (M+H).

Интермедиат Р19.



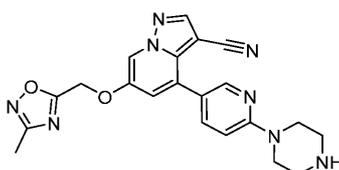
6-(оксазол-2-илметокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(оксазол-2-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К смеси трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазина-1-карбоксилата (интермедиат Р3; 77,5 мг, 0,184 ммоль) и K₂CO₃(тв) (50,9 мг, 0,369 ммоль) в ДМФА (1,84 мл) при комнатной температуре добавляли 2-(хлорметил)оксазол (43,3 мкл, 0,369 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C, и

затем добавляли дополнительно 2-(хлорметил)оксазол (10 мкл, 0,0852 ммоль). После перемешивания в течение 3 дней при 80°C реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (44 мг, выход 48%). МС (apci) $m/z=501,8$ (M+H).

Стадия 2: получение 6-(оксазол-2-илметокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(оксазол-2-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (44 мг, 0,088 ммоль) в ДХМ (880 мкл) добавляли ТФК (880 мкл, 0,088 ммоль), затем перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли ДХМ и нейтрализовали насыщенным $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{водн.})}$. Двухфазную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным $\text{NaHCO}_{3(\text{водн.})}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (30 мг, 85% выход). МС (apci) $m/z=401,8$ (M+H).

Интермедиат P20.

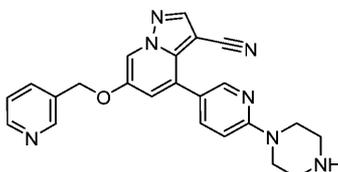


6-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 83 мг, 0,120 ммоль) и $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{тв})}$ (54,6 мг, 0,395 ммоль) в ДМФА (1,97 мл) при комнатной температуре добавляли 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (40,5 мкл, 0,395 ммоль) и перемешивали 3,5 ч при 80°C. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (70,9 мг, выход 70%). МС (apci) $m/z=516,8$ (M+H).

Стадия 2: получение 6-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (70,9 мг, 0,137 ммоль) в ДХМ (1,37 мл) добавляли ТФК (1,37 мл, 0,137 ммоль), и затем перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли ДХМ и нейтрализовали насыщенным $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{водн.})}$. Двухфазную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным $\text{NaHCO}_{3(\text{водн.})}$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (21 мг, 37% выход). МС (apci) $m/z=416,8$ (M+H).

Интермедиат P21.



4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

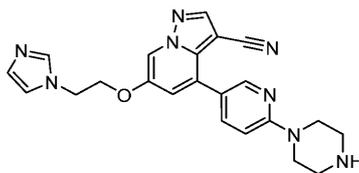
Стадия 1: получение трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(пиридин-3-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К смеси трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 0,1002 г, 0,2383 ммоль) и пиридин-3-илметанола (25,45 мкл, 0,2621 ммоль) в ТГФ (1,19 мл) добавляли PPh_3 (125,0 мг, 0,4766 ммоль). Полученную смесь продували $\text{Ar}(\text{r})$ в течение 3 мин перед добавлением DIAD (92,67 мкл, 0,4766 ммоль).

После продувания $\text{Ar}(\text{r})$ в течение еще 1 мин реакционную смесь перемешивали 1 ч при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем су-

шили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-6% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (107 мг, 88% выход). МС (арси) $m/z=412,2[(\text{M}-\text{Hoc})+\text{H}]$.

Стадия 2: получение 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(пиридин-3-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (107 мг, 0,209 ммоль) в ДХМ (1,05 мл) добавляли ТФК (48,3 мкл, 0,627 ммоль), и затем перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли ДХМ и нейтрализовали насыщенным $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{водн.})}$. Двухфазную смесь разбавляли насыщенным $\text{NaHCO}_{3(\text{водн.})}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (86 мг, 100% выход). МС (арси) $m/z=412,2 (\text{M}+\text{H})$.

Интермедиат P22.



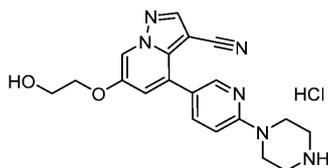
6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(5-(6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К смеси трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 0,1002 г, 0,2383 ммоль) и 2-(1H-имидазол-1-ил)этан-1-ола (23,04 мкл, 0,2383 ммоль) в ТГФ (1,19 мл) добавляли PPh_3 (78,13 мг, 0,2979 ммоль).

Полученную смесь продували $\text{Ar}(\text{r})$ в течение 3 мин перед добавлением DIAD (57,92 мкл, 0,2979 ммоль). После продувания $\text{Ar}(\text{r})$ в течение еще 2 мин реакционную смесь перемешивали 15 час при температуре окружающей среды. К реакционной смеси дополнительно добавляли 2-(1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол (23,04 мкл, 0,2383 ммоль), PPh_3 (62,50 мг, 0,2383 ммоль) и DIAD (46,34 мкл, 0,2383 ммоль) и оставляли перемешиваться 4 ч при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (1-9% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (24 мг, 20% выход). МС (арси) $m/z=515,2 (\text{M}+\text{H})$.

Стадия 2: получение 6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (24 мг, 0,0466 ммоль) в ДХМ (933 мкл) добавляли ТФК (933 мкл, 0,0466 ммоль), и затем перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли ДХМ и добавляли по каплям $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{водн.})}$ до прекращения выделения газа из раствора. Двухфазную смесь разбавляли насыщенным $\text{NaHCO}_{3(\text{водн.})}$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19,4 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=415,2 (\text{M}+\text{H})$.

Интермедиат P23.



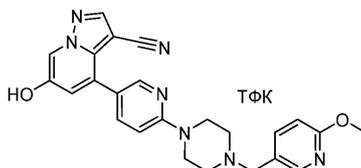
гидрохлорид 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(5-(6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Смесь трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 250 мг, 0,595 ммоль), (2-бромэтокси)трет-бутилдиметилсилана (128 мкл, 0,743 ммоль) и $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{тв})}$ (247 мг, 1,78 ммоль) в ДМФА (2,97 мл) перемешивали в течение 1 дня при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на

силикагеле (0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) для получения очищенного указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 26%). МС (apci) $m/z=579,8$ (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазина-1-карбоксилата (325 мг, 0,562 ммоль) в ДХМ (2,81 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (2,81 мл, 11,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученный белый осадок упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида (225 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=364,9$ (M+H).

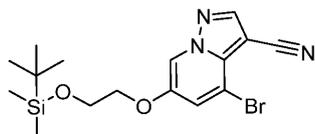
Интермедиат P24.



2,2,2-трифторацетат 6-гидрокси-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Через смесь 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1; 100 мг, 0,420 ммоль), 1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (интермедиат R10; 207 мг, 0,504 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (19,4 мг, 0,0168 ммоль), 2 М Na₂CO₃(водн.) (630 мкл, 1,26 ммоль) и 1,4-диоксана (2,80 мл) продували N₂(г) и затем перемешивали в течение ночи при 85°C в атмосфере N₂(г). Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде 2,2,2-трифторацетатной соли (145 мг, выход 62%). МС (apci) $m/z=442,2$ (M+H).

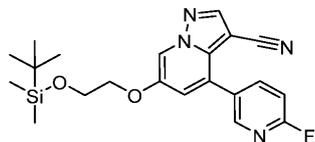
Интермедиат P25.



4-бром-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (451 мкл, 2,10 ммоль), 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1; 500 мг, 2,10 ммоль) и K₂CO₃(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 реакцию 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%).

Интермедиат P26.



6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

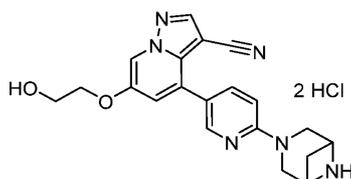
В сосуде под давлением в раствор 4-бром-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P25; 420 мг, 1,06 ммоль) в диоксане (10,6 мл) последовательно добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (355 мг, 1,59 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (61,2 мг, 0,530 ммоль) и 2 М Na₂CO₃(водн.) (2,65 мл, 5,30). Полученную смесь продували A_г(г), и сосуд герметично закрывали. 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 Na₂SO₄(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%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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).

Интермедиат P27.

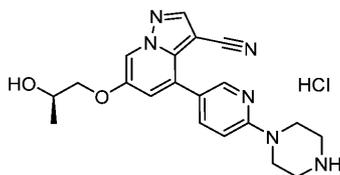


дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Смесь 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P26; 110 мг, 0,267 ммоль) и трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (159 мг, 0,800 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) перемешивали 1 ч при 110°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь разбавляли водой и полученную суспензию фильтровали. Твердое вещество отделяли и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (22 мг, 17% выход), которое переносили на стадию 2. МС (арси) m/z=591,2 (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридина-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (22 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (3 мл, 0,046 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (17 мг, количественный выход). МС (арси) m/z=377,2 (M+H).

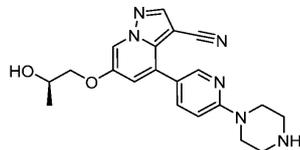
Интермедиат P28.



гидрохлорид ((R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 116; 68,3 мг, 0,143 ммоль) в ДХМ (714 мкл) добавляли ТФК (110 мкл, 1,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 дня при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении, с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК превращали в соль HCl путем растворения соли в 6н. HCl в изо-PrOH, и затем упаривания смеси при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (59,2 мг, количественный выход). МС (арси) m/z=379,2 (M+H).

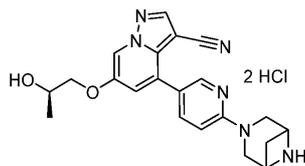
Интермедиат P29.



(R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло [1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор трет-бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 116; 40 мг, 0,084 ммоль) в ДХМ (418 мкл) добавляли ТФК (64 мкл, 0,84 ммоль), затем перемешивали в течение 1 дня при температуре окружающей среды. Полученную смесь распределяли между ДХМ и 2 М K₂CO₃(водн.). Водную фазу подвергали обратной экстракции ДХМ. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7,2 мг, выход 23%). МС (арси) m/z=379,2 (M+H).

Интермедиаг P30.

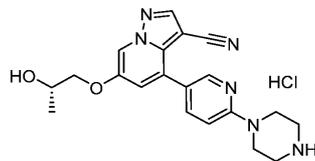


Дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. К суспензии трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-гидроксипирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабикло[3.1.1]гептана-6-карбоксилата (интермедиаг P4; 40 мг, 0,0925 ммоль) в ДМФА (462 мкл) добавляли K_2CO_3 (тв) (328,7 мг, 2,378 ммоль) и перемешивали 15 мин при температуре окружающей среды. К полученной смеси добавляли раствор (R)-2-метилоксирана (32,4 мкл, 0,462 ммоль) в ДМФА (462 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды, затем в течение ночи при 50°C перед добавлением дополнительного количества (R)-2-метилоксирана (130 мкл, 1,85 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C и охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетата в гексане в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 28%). МС (арси) $m/z=491,2$ (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 16 мг, 0,0254 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (11,8 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=391,2$ (M+H).

Интермедиаг P31.

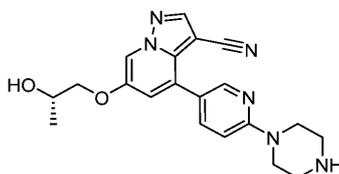


гидрохлорид (S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил(S)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К суспензии трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиаг P3; 200 мг, 0,476 ммоль) в ДМФА (2,38 мл) добавляли K_2CO_3 (тв) (329 мг, 2,38 ммоль) и перемешивали 15 мин при температуре окружающей среды. К полученной смеси добавляли раствор (S)-2-метилоксирана (138 мг, 2,38 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 дня при 50°C, затем очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана с последующим градиентом 20% ДХМ/MeOH в качестве элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (176 мг, 77%), МС (арси) $m/z=478,9$ (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида (S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил(S)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1) в 1:1 ДХМ:ТФК (2 мл) перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток добавляли 6н. HCl в изо-PrOH (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, 100% выход). МС (арси) $m/z=378,9$ (M+H).

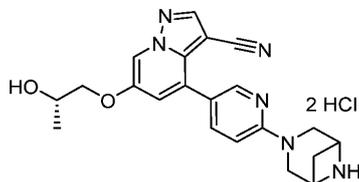
Интермедиаг P32.



(S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Раствор трет-бутил(S)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат 31, стадия 1; 17 мг, 0,036 ммоль) и ТФК (27 мкл, 0,36 ммоль) в ДХМ (178 мкл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и 2 М K_2CO_3 (водн.). Водную фазу повторно экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, выход 97%). МС (apci) $m/z=379,1$ (M+H).

Интермедиат P33.

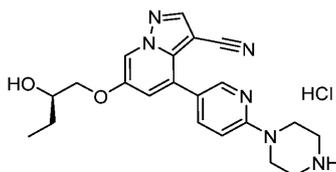


дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. К суспензии трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат P4; 40 мг, 0,093 ммоль) в ДМФА (462 мкл) добавляли K_2CO_3 (тв) (63,9 мг, 0,462 ммоль) и перемешивали 15 мин при температуре окружающей среды. К полученной смеси добавляли раствор (S)-2-метилоксирана (32,4 мкл, 0,462 ммоль) в ДМФА (462 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды, затем в течение ночи при 50°C перед добавлением дополнительного количества (S)-2-метилоксирана (97,2 мкл, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C, и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 28%). МС (apci) $m/z=491,2$ (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 15 мг, 0,026 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (3 мл) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=391,2$ (M+H).

Интермедиат P34.

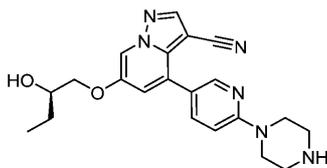


гидрохлорид (R)-6-(2-гидроксибутокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксибутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 200 мг, 0,476 ммоль) в ДМФА (2,38 мл) добавляли K_2CO_3 (тв) (329,0 мг, 2,38 ммоль) и перемешивали 15 мин при температуре окружающей среды. К полученной смеси медленно добавляли раствор (R)-2-этилоксирана (171 мг, 2,38 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 дня при 50°C, затем очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана с последующим иллюированием 20% ДХМ/MeOH в качестве элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (190 мг, 81,4%). МС (apci) $m/z=492,9$ (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида (R)-6-(2-гидроксибутокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор (R)-трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксибутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в 1:1 ДХМ:ТФК (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в бн. HCl в изо-PrOH (3 мл), затем немедленно упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида (166 мг, выход 100%). МС (apci) $m/z=392,9$ (M+H).

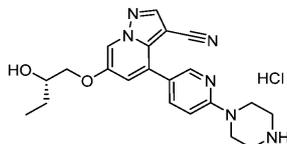
Интермедиат P35.



(R)-6-(2-гидроксибутокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор (R)-трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксибутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P34, стадия 1; 52,5 мг, 0,107 ммоль) в ДХМ (1,07 мл) добавляли ТФК (1,07 мл, 0,107 ммоль), затем перемешивали 5 дней при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным Na₂CO₃(водн.) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (41,9 мг, выход количественный выход). МС (apci) m/z=392,9 (M+H).

Интермедиат P36.



гидрохлорид (S)-6-(2-гидроксибутокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил(S)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксибутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазина-1-карбоксилата. В раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 200 мг, 0,476 ммоль) в ДМФА (2,38 мл) добавляли K₂CO₃(тв) (329,0 мг, 2,38 ммоль) и перемешивали 15 мин при температуре окружающей среды. К полученной смеси медленно добавляли раствор (S)-2-этилоксирана (171 мг, 2,38 ммоль) в ДМФА (1 мл). После перемешивания в течение 1 дня при 50°C реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана с последующим градиентом 20% ДХМ/MeOH в качестве элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (175 мг, выход 75%). МС (apci) m/z=492,8 (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида (S)-6-(2-гидроксибутокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил(S)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксибутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в 1:1 ДХМ:ТФК (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в бн. HCl в iso-PrOH (3 мл), и затем немедленно упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида (153 мг, выход 100%). МС (apci) m/z=392,8 (M+H).

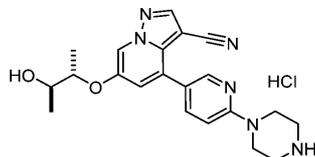
Интермедиат P37.



(S)-6-(2-гидроксибутокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор трет-бутил(S)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксибутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P36, стадия 1; 86 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли ТФК (1,2 мл, 0,17 ммоль), затем перемешивали 5 дней при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным Na₂CO₃(водн.) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, выход 44%). МС (apci) m/z=392,9 (M+H).

Интермедиат P38.



Гидрохлорид

6-(((2S*,3R*)-3-гидроксибутан-2-ил)окси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-

ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-((2S*,5R*)-3-гидроксибутан-2-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К суспензии трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 200 мг, 0,476 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли K_2CO_3 (тв) (329 мг, 2,38 ммоль) и перемешивали 15 мин при температуре окружающей среды. К полученной смеси добавляли раствор (2R*,3R*)-2,3-диметилоксирана (171 мг, 2,38 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при температуре окружающей среды, и затем очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана с последующим иллюированием 20% ДХМ/MeOH в качестве элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (223 мг, 95,6%). МС (apci) $m/z=492,8$ (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида 6-(((2S*,3R*)-3-гидроксибутан-2-ил)окси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-((2S,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в смеси 1:1 ДХМ:ТФК (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в бн. HCl в изо-PrOH (3 мл), затем немедленно упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида (195 мг, выход 100%). МС (apci) $m/z=392,9$ (M+H).

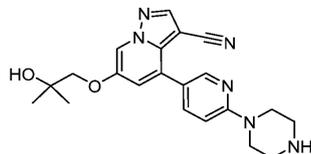
Интермедиат P39.



гидрохлорид 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 152; 234 мг, 0,476 ммоль) в смеси 1:1 ДХМ:ТФК (3 мл) перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в бн. HCl в изо-PrOH (3 мл), затем немедленно упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида (187 мг, выход 92%). МС (apci) $m/z=393,2$ (M+H).

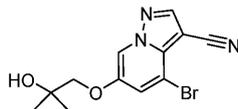
Интермедиат P40.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 152; 17 мг, 0,035 ммоль) в ДХМ (173 мкл) добавляли ТФК (27 мкл, 0,35 ммоль), затем перемешивали 1 день при температуре окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (10 мл) и 2 М K_2CO_3 (водн.) (5 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ. Органические экстракты объединяли и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (14 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=393,2$ (M+H).

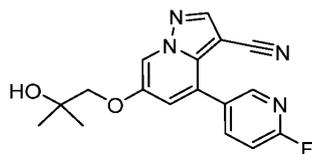
Интермедиат P41.



4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В сосуде под давлением к смеси 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]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 ч 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%).

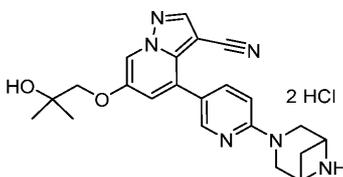
Интермедиат P42.



4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К смеси 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]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(PPh₃)₄ (1,12 г, 0,967 ммоль) в диоксане (200 мл), добавляли 2 М Na₂CO₃(водн.) (64,5 мл, 129 ммоль). Полученную смесь продували Ar_(г), затем перемешивали в течение 12 ч при 85°C в атмосфере N₂(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 ч 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%).

Интермедиат P43.

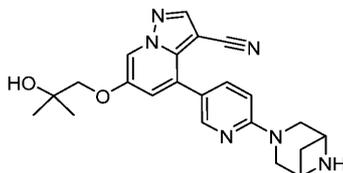


дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P42; 1,70 г, 8,55 ммоль), трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (1,70 г, 8,55 ммоль) и K₂CO₃(тв) (7,88 г, 57,0 ммоль) в ДМСО (7 мл) перемешивали 12 ч при 90°C. Полученную густую суспензию разбавляли дополнительным количеством ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 12 ч при 90°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (100 мл). Водную смесь промывали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-80% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиентной элюентной системы) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,87 г, выход 100%). МС (арси) m/z=505,2 (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (см. стадия 1; 3,05 г, 6,04 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (15,1 мл, 60,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли ДХМ и толуолом, и затем обрабатывали ультразвуком перед концентрированием при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде дигидрохлорида (2,44 г, количественный выход). МС (арси) m/z=405,2 (M+H).

Интермедиат P44.

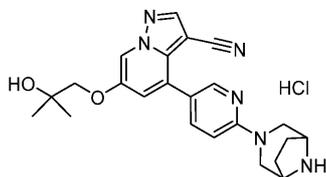


4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрил.

Раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат P43, стадия 2; 2,0 г, 4,2 ммоль) в ДХМ (42 мл) промывали 1н. NaOH(водн.). Объединенные водные экстракты снова экстрагировали ДХМ. Все органические экстракты затем объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем пропускали через PS фильтр и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (244 мг). Поскольку в водных экстрактах осталось значительное количество желаемого продукта, объединенные водные экстракты подвергали серии экстракций, сначала 20% изо-PrOH в ДХМ (3×50 мл). К водным экстрактам затем добавляли NaCl и перемешивали 3 ч с 20% изо-

PrOH в ДХМ (200 мл). Водные экстракты отделяли и разбавляли MeOH (500 мл). Полученную суспензию фильтровали и все органические экстракты из последовательности экстракции объединяли и упаривали при пониженном давлении, с получением общего извлечения указанного в заголовке соединения в 1,75 г, которое было загрязнено неорганическими солями. Неочищенное соединение растирали с ДХМ и фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,26 г, 74% выход). МС (арси) $m/z=405,2$ (M+H).

Интермедиат P45.

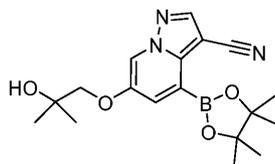


гидрохлорид 4-(6-(3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. Через смесь 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P41; 45 мг, 0,145 ммоль), (6-(8-(трет-бутоксикарбонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)борной кислоты (интермедиат R11; 53,2 мг, 0,160 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (16,8 мг, 0,0145 ммоль) в 2 М Na₂CO₃(водн.) (363 мкл, 0,725 ммоль) в диоксане (725 мкл) продували N_{2(g)}, затем перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере N_{2(g)}. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и упаривали при пониженном давлении, с получением сырого указанного в заголовке соединения (64 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии. МС (арси) $m/z=519,2$ (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида 4-(6-(3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (64 мг, 0,12 ммоль) в смеси 1:1 ДХМ:ТФК (1 мл) перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды, и 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) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Остаток растворяли в бн. HCl в изо-PrOH (2 мл), затем немедленно упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида (24 мг, выход 43%). МС (арси) $m/z=419,2$ (M+H).

Интермедиат P48.

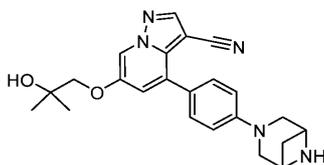


6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В сосуде под давлением через смесь 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P41; 2,0 г, 6,4 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (2,5 г, 9,7 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,53 г, 0,64 ммоль) и KOAc (1,9 г, 19 ммоль) в диоксане (15 мл) продували Ar_(г) в течение 10 мин. Сосуд герметично закрывали 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%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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).

Интермедиат P49.

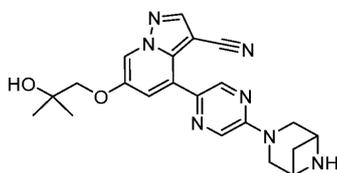


4-(4-(3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-ил)фенил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(4-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В сосуде под давлением через смесь 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P48; 0,100 г, 0,280 ммоль), трет-бутил 3-(4-бромфенил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат R14; 98,9 мг, 0,280 ммоль), X-Phos (26,7 мг, 0,0560 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (12,8 мг, 0,0140 ммоль) в диоксане (1,0 мл) продували Ar_(г) в течение 1 мин. К смеси добавляли 2 М K₃PO₄(водн.) (420 мкл, 0,840 ммоль), и затем продували Ar_(г) в течение дополнительных 3 мин, прежде чем герметизировать сосуд. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 85°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (10% ацетон в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, выход 43%). МС (apci) m/z=404,2 (-Voc M+H).

Стадия 2: получение 4-(4-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)фенил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридина-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил-3-(4-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (86 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (26 мкл, 3,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 1 М NaOH_(водн.) (pH 14). Полученную водную смесь высаливали с помощью NaCl_(тв) и экстрагировали CHCl₃. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (62 мг, выход 90%). МС (apci) m/z=404,2 (M+H).

Интермедиат P50.

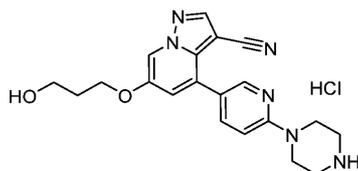


4-(5-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиперазин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В сосуде под давлением через смесь 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P48; 0,100 г, 0,280 ммоль), трет-бутил 3-(5-хлорпиперазин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат R15; 91,4 мг, 0,294 ммоль), X-Phos (26,7 мг, 0,0560 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (12,8 мг, 0,0140 ммоль) в диоксане (1,0 мл) продували Ar_(г) в течение 1 мин. К смеси добавляли 2М K₃PO₄(водн.) (420 мкл, 0,840 ммоль), и затем продували Ar_(г) в течение дополнительных 3 мин, прежде чем герметизировать сосуд. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 85°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (20% ацетон в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, выход 37%).

Стадия 2: получение 4-(5-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиперазин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (68 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (21 мкл, 2,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 1 М NaOH_(водн.) (pH 14). Полученную водную смесь высаливали с помощью NaCl_(тв) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (39 мг, выход 64%). МС (apci) m/z=406,2 (M+H).

Интермедиат P51.



гидрохлорид 6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

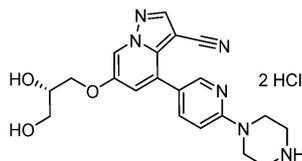
Стадия 1: получение трет-бутил 4-(5-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)оксипропокси)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидрокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 250 мг, 0,595 ммоль), (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилана (136 мкл, 0,743 ммоль) и K₂CO₃(тв)

(247 мг, 1,78 ммоль) в ДМФА (2,97 мл) перемешивали в течение 1 дня при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (334 мг, выход 95%). МС (арси) $m/z=593,8$ (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида 6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил-4-(5-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (334 мг, 0,563 ммоль) в ДХМ (2,82 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (2,82 мл, 11,3 ммоль), и затем перемешивали 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (234 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=378,9$ (M+H).

Интермедиаг P52.

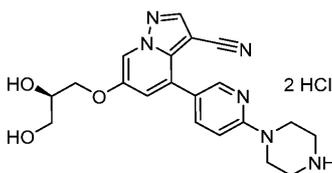


дигидрохлорид (S)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил (R)-4-(5-(3-циано-6-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Смесь трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиаг P3; 150 мг, 0,357 ммоль), (S)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолана (53,4 мкл, 0,392 ммоль) и Cs_2CO_3 (ТВ) (389 мг, 1,20 ммоль) в ДМФА (3,57 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na_2SO_4 (ТВ), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, 37% выход). МС (арси) $m/z=535,3$ (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида (S)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (71 мг, 0,106 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (3 мл), и затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (41,9 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=395,2$ (M+H).

Интермедиаг P53.



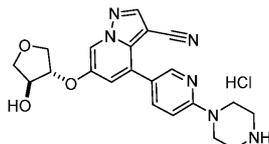
дигидрохлорид (R)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил(S)-4-(5-(3-циано-6-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Смесь трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 0,309 ммоль), (R)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолана (46,6 мкл, 0,340 ммоль) и Cs_2CO_3 (ТВ) (337 мг, 1,04 ммоль) в ДМФА (3,09 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na_2SO_4 (ТВ), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 24% выход). МС (арси) $m/z=535,3$ (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида (R)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(S)-4-(5-(3-циано-6-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1; 40 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4 N HCl в диоксане (2 мл), и затем перемешивали 6 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном

давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (30 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=395,2$ (M+H).

Интермедиат P54.

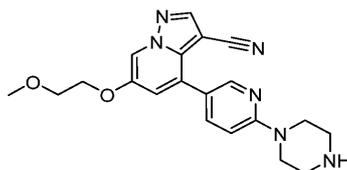


гидрохлорид 6-(((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофурана-3-ил)окси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)окси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К суспензии трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 115 мг, 0,274 ммоль) в ДМФА (1,37 мл) добавляли K_2CO_3 (тв) (189 мг, 1,37 ммоль), затем перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды перед добавлением (1R,5S)-3,6-диоксабицикло[3.1.0]гексана (118 мг, 1,37 ммоль) в виде раствора в ДМФА (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 дня при 50°C, затем очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана с последующим градиентом 20% ДХМ/MeOH в качестве элюентов) с получением указанного в заголовке соединения. МС (арси) $m/z=508,8$ (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида 6-(((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)окси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)окси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в 1:1 ДХМ:ТФК (2 мл) перемешивали 30 мин при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в бн. HCl в изо-PrOH (2 мл), и затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлорида (83 мг, выход 69%). МС (арси) $m/z=406,8$ (M+H).

Интермедиат P55.

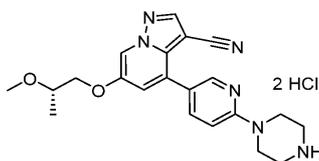


6-(2-метоксиэтокс)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(2-метоксиэтокс)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. К холодному (0°C) раствору PPh_3 (377,9 мг, 1,441 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (10 мл) добавляли DIAD (283,7 мкл, 1,441 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при 0°C. К полученной смеси при 0°C добавляли раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 403,9 мг, 0,9606 ммоль) и 2-метоксиэтанола (90,90 мкл, 1,153 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле (50-100% гексан-EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения, которое немедленно переносили на стадию 2. С (арси) $m/z=547,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 6-(2-метоксиэтокс)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(2-метоксиэтокс)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в смеси 1:1 ДХМ:ТФК (10 мл) перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $NaHCO_3$ (водн.). Полученные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (196,1 мг, выход 54%). МС (арси) $m/z=479,2$ (M+H).

Интермедиат P56.

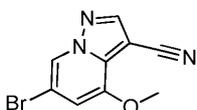


дигидрохлорид (S)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил(S)-4-(5-(3-циано-6-(2-метоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазина-1-карбоксилата. К холодному (0°C) раствору PPh₃ (210 мг, 0,799 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (4 мл) добавляли DIAD (155 мкл, 0,799 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при 0°C. К полученной смеси при 0°C добавляли суспензию (S)-2-метоксипропан-1-ола (72,0 мг, 0,799 ммоль) и трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 168 мг, 0,400 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (4,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% ацетон-смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (242 мг, количественный выход). МС (арси) m/z=493,2 (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида (S)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил (S)-4-(5-(3-циано-6-(2-метоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазина-1-карбоксилата (197 мг, 0,400 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 5-6 М HCl в изо-PrOH (4 мл, 20,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении, повторно упаривали с Et₂O (5 мл), с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (233 мг, количественный выход). МС (арси) m/z=393,2 (M+H).

Интермедиат P57.

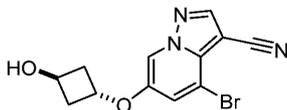


6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 1-амино-3-бром-5-метоксипиридиний 2,4,6-триметилбензолсульфоната (интермедиат P1, часть В, стадия 1, 400 г, 0,99 моль) в ацетонитриле (3,2 л) добавляли 2-хлоракрилонитрил (130 г, 1,49 моль). Реакционную смесь охлаждали баней со льдом и водой до температуры около 0°C, после чего по каплям добавляли DBU (559 г, 3,67 моль). После нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь выливали в воду (9,6 л) и фильтровали. Выделенное влажное твердое вещество растворяли в ДХМ и водную фазу удаляли. Органический слой фильтровали через слой силикагеля (800 г) и промывали ДХМ. Органический фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который растирали с МТБЭ (450 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка (75 г, выход 30%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,32 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,74 (м, 1H), 4,03 (с, 3H).

Интермедиат P58.

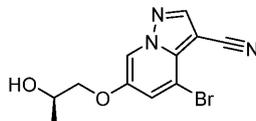


4-бром-6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В инертной атмосфере (N_{2(g)}) смесь 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1; 0,250 г, 1,05 ммоль) и K₂CO_{3(тв)} (0,435 г, 3,15 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды. К смеси добавляли (1S,3S)-3-гидроксициклобутил-4-метилбензолсульфонат (интермедиат R18; 0,254 г, 1,05 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали, и смесь перемешивали в течение 2 дней при 50°C, затем в течение 2 дней при 65°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в смесь 1:1 насыщенный водный раствор хлорида натрия/вода (50 мл), разбавляли МТБЭ (20 мл) и энергично перемешивали в течение 20 мин. Двухфазную суспензию фильтровали при пониженном давлении, твердые вещества собирали и фильтрат экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток из фильтрата объединяли с твердым веществом после фильтрования и очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя в качестве элюента смесь EtOAc:смесь изомеров гексана 1:1), с получением очищенного указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 26%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,97 (м, 4H).

Интермедиат P59.



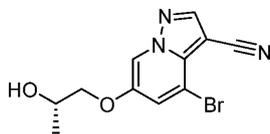
(R)-4-бром-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К смеси 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1; 500 мг, 2,10

ммоль) в ДМФА (4 мл) последовательно добавляли K_2CO_3 (ТВ) (1,451 г, 10,5 ммоль) и (R)-2-метилоксиран (2,21 мл, 31,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при 50°C в герметичном сосуде. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (с использованием смеси 5-90% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (365 мг, выход 59%).

1H 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).

Интермедиат P60.

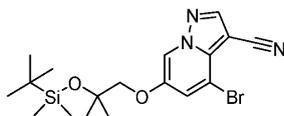


(S)-4-бром-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К смеси 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]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 водным 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%).

1H 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).

Интермедиат P61.

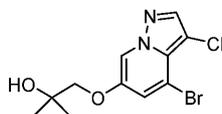


4-бром-6-((1-(трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К холодному (0°C) раствору PPh_3 (885,9 мг, 3,378 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (10 мл) добавляли DIAD (665,0 мкл, 3,378 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при 0°C. К полученной смеси добавляли раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1; 536,0 мг, 2,252 ммоль) и 1-(трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метанол (интермедиат R19; 546,8 мг, 2,702 ммоль) в 1:1 ТГФ:ДХМ (10 мл). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 5-75% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (404,2 мг, выход 42%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 8,08-8,07 (д, 1H), 7,49-7,48 (д, 1H), 3,95 (с, 2H), 0,94-0,89 (м, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,76-0,73 (м, 2H), 0,14 (с, 6H).

Интермедиат P62.



1-((4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол.

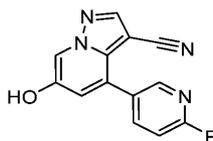
Стадия 1: получение 4-бром-3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина. К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (интермедиат P1, часть B, стадия 3; 15 г, 66 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли NCS (8,821 г, 66,06 ммоль), и смеси обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. После перемешивания полученной смеси в течение ночи при температуре окружающей среды добавляли дополнительное количество NCS (1,25 г).

Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 6 ч, затем разбавляли Et_2O (100 мл), перемешивали в течение 10 мин и обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении, промывая твердое вещество с помощью Et_2O (2×100 мл). Фильтрат разбавляли дополнительным количеством Et_2O (100 мл), затем обрабатывали ультразвуком и фильтровали при пониженном давлении. Твердые вещества с обоих фильтров объединяли, получая указанное в заголовке соединения (18,69 г, количественный выход). MS (apci) m/z =260,9, 263,0 (M+H).

Стадия 2: получение 4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ола. В атмосфере $N_{2(r)}$ (4-бром-3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин (7,59 г, 29,0 ммоль) суспендировали в DCE (290 мл), и затем медленно (5%) мин) добавляли $AlCl_3$ (11,6 г, 87,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 76°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли DMA (75 мл), что приводило к небольшой экзотерме. DCE удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (125 мл). Водную суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем подвергали холодному фильтрованию при пониженном давлении. Твердые вещества промывали холодной (0°C) водой (50 мл) и сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (7,00 г, выход 98%). Неочищенное соединение растворяли в безводном DMA (150 мл) и фильтровали через слой силикагеля, промывая слой дополнительным безводным DMA (7×50 мл). Часть фильтрата (300 мл) переносили на стадию 3. МС (арси) $m/z=246,9, 248,9$ (M+H).

Стадия 3: получение 1-((4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола. К 0,06 М раствору 4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ола в DMA (300 мл, 17,0 ммоль) добавляли $K_2CO_{3(тв)}$ (23,5 г, 170 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (7,45 мл, 84,9 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 3 ч при 55°C дополнительно добавляли 2,2-диметилоксиран (7,45 мл, 84,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 55°C, после чего добавляли вторую аликвоту $K_2CO_{3(тв)}$ (10 г, 72,3 ммоль) и дополнительное количество 2,2-диметилоксирана (7,45 мл, 84,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 85°C, для завершения реакции. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в смесь 1:1 насыщенного $NH_4Cl_{(вод.)}$:воды (200 мл). Полученную реакционную смесь промывали EtOAc (5x), и объединенные органические экстракты сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с водой (100 мл), и твердое вещество собирали фильтрованием при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,62 г, выход 34%). МС (арси) $m/z=319,0, 321,0$ (M+H).

Интермедиат P63.



4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение 6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В инертной атмосфере ($N_{2(r)}$) раствор 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P57; 200 г, 873 ммоль) в DMA (2494 мл) перемешивали при 40°C и добавляли по каплям (3 капли в секунду) 2 М $NaOH_{(водн.)}$ (105 мл, 1746 ммоль), затем воду 5 мл; для промывки капельной воронки. Затем по каплям добавляли додецилмеркаптан (418 мл, 1746 ммоль) (3 капли в секунду). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 40°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в холодную (~ 10°C) воду (8 л) и pH доводили до ~ 5 посредством добавления 10% водного раствора лимонной кислоты. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды, затем оставляли на 12 ч при температуре окружающей среды, чтобы образовалось больше осадка. Затем смесь перемешивали 1 ч при температуре окружающей среды, после чего ее фильтровали при пониженном давлении, промывая водой (1,5 л). Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении в течение 2 ч, затем растирали с гептаном (2 л), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (181 г, выход 87%).

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 11,81 (уш. С, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 6,87 (д, 1H).

Стадия 2: получение 6-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната. В инертной атмосфере ($N_{2(r)}$) к холодной (4°C) суспензии 6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (стадия 1; 100 г, 420,1 ммоль) в DMA (2100 мл) медленно (10 мин) добавляли DIEA (146,7 мл, 840,2 ммоль). К полученному холодному раствору (2°C) добавляли по каплям (3 капли в секунду) раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (157,6 г, 441,1 ммоль) в DMA (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при низкой температуре (0-13°C) в течение 4 ч. Реакционную смесь медленно выливали (15 мин) в ледяную воду (8 л). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении через бумажный фильтр, уплотняли осадок на фильтре шпателем и промывали холодной водой (3 л). Полученный осадок на фильтре сушили при пониженном давлении в течение 3 дней, получая указанное в заголовке соединения (148,5 г, выход 96%).

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 9,60 (д, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,22 (д, 1H).

Стадия 3: получение 6-бром-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Через холодную (0°C) смесь 6-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил трифторметансульфоната (стадия 2; 98,5 г, 253 ммоль) и 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (56,4 г, 253 ммоль) в диоксане (2 л) продували $Ar_{(r)}$ в течение 5 мин. К холодной к смеси добавляли $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (8,26 г, 10,1 ммоль), и повторно продували $Ar_{(r)}$ в течение 5 мин. При перемешивании полученной смеси при

0°C к смеси добавляли раствор KOAc (49,6 г, 506 ммоль) в воде (500 мл) в инертной атмосфере (N_{2(г)}). Смесь перемешивали механически в течение ночи при температуре окружающей среды при положительном давлении N_{2(г)}. Реакционную смесь выливали в воду (7 л) и перемешивали в течение 5 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали и промывали МТБЭ (1 л). Полученный осадок на фильтре сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (75 г, выход 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 9,49 (д, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,40 (м, 1H).

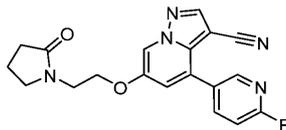
Стадия 4: получение 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Через суспензию 6-бром-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (стадия 3; 55,1 г, 174 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (46,3 г, 182 ммоль) и KOAc (51,2 г, 521 ммоль) в DMSO (430 мл) продували Ar_(г) в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли с PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (1,42 г, 1,74 ммоль) и продували Ar_(г) в течение дополнительных 10 мин. Полученную смесь механически перемешивали в течение 16 ч при 70°C при положительном давлении N_{2(г)}. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью 1:1 EtOAc:вода (4,0 л) и перемешивали в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали. Твердые вещества промывали последовательно водой (500 мл) и EtOAc (500 мл), и двухфазный фильтрат отделяли. Органический слой временно оставляли в стороне, в то время как водный слой экстрагировали EtOAc (2×1 л). Органические экстракты объединяли, промывали водой (2×1 л) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), затем сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)} и фильтровали. Фильтрат обрабатывали смолой Si-Thiol (2 г; для удаления остаточного Pd) и перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Суспензию фильтровали, смолу промывали EtOAc и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 5-60% гексан-ацетон в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и упаривали при пониженном давлении, получая получистое вещество. Получистое вещество перекристаллизовывали партиями путем растворения части материала (12,3 г) в ацетоне (120 мл) при 60°C. В горячий раствор добавляли гексан (120 мл), затем давали ему остыть до температуры окружающей среды перед тем, как поместить в морозилку -18°C на 2 ч. Холодную суспензию фильтровали при пониженном давлении, промывая чистые твердые вещества гексаном при температуре окружающей среды. Повторение указанной методики перекристаллизации на оставшемся неочищенном материале позволило получить чистое указанное в заголовке соединение (46,2 г, 73%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,99-8,98 (д, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,49-8,48 (м, 1H), 8,27-8,22 (м, 1H), 7,57-7,56 (д, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 1,34 (с, 12H).

Стадия 5. Получение 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. К холодному (0°C) раствору 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (стадия 4; 22,96 г, 57,06 ммоль) в ТГФ (315 мл, 0,2 М) добавляли 2 М NaOH_(водн.) (142,6 мл, 285,3 ммоль), и затем добавляли по каплям 35 мас.% H₂O_{2(водн.)} (29,97 мл, 342,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C, затем добавляли 3 М Na₂S₂O_{3(водн.)} (114,1 мл, 342,3 ммоль) при 0°C. Охлажденную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, затем распределяли смесь между МТБЭ (1 л) и водой (200 мл). Двухфазную смесь перемешивали в течение 15 мин, и затем фильтровали, промывая дополнительным количеством воды. Полученный двухфазный фильтрат отделяли и органические экстракты из фильтрата промывали 0,1 М NaOH_(водн.) (200 мл). Водные экстракты объединяли, промывали МТБЭ (500 мл), затем подкисляли до pH ~ 5, используя твердую лимонную кислоту. Полученную водную суспензию разбавляли дополнительным количеством воды (250 мл), перемешивали в течение 30 мин, и затем фильтровали.

Твердые вещества промывали водой и сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (11,3 г, выход 66%). MS (APCI Отр.), m/z=253,0 (M-H).

Интермедиат P64.

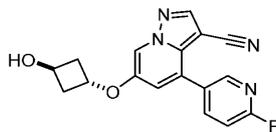


4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P63; 200 мг, 0,787 ммоль) в DMA (6 мл) последовательно добавляли Cs₂CO_{3(тв)} (769 мг, 2,36 ммоль) и 1-(2-хлорэтил)пирролидин-2-он (139 мг, 0,944 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в герметичном сосуде. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь распределяли между водой и ДХМ, затем экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1х), затем сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали

хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, выход 34%). МС (арси), m/z=366,1 (M+H).

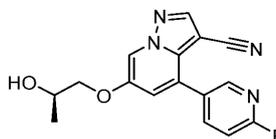
Интермедиат P65.



4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Через смесь 4-бром-6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P58; 0,100 г, 0,325 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (629 мг, 2,82 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (217 мг, 0,188 ммоль) в диоксане (1 мл) продували Ar_(г) в течение 1 мин, затем добавляли 2 М K₂CO_{3(водн.)} (0,470 мл, 0,974 ммоль). Полученную смесь продували Ar_(г) в течение 3 мин, затем герметично закрывали реакционный сосуд. Смесь перемешивали 3 дня при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 40% EtOAc в гексане в качестве элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (96 мг, выход 91%). МС (арси) m/z=325,1 (M+H).

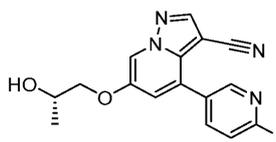
Интермедиат P66.



(R)-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В трубке под давлением, в раствор (R)-4-бром-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P59; 365 мг, 1,23 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (330 мг, 1,48 ммоль) и 2 М Na₂CO_{3(водн.)} (1849 мкл, 3,70 ммоль), затем продували N_{2(г)} в течение 5 мин. К полученной смеси добавляли Pd(PPh₃)₄ (35,6 мг, 0,0308 ммоль), затем снова продували N_{2(г)} в течение 5 мин перед герметизацией сосуда. Реакционную смесь перемешивали в течение 22 ч при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой (25 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении и твердые вещества собирали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (229 мг, 60% выход). МС (арси) m/z=313,1 (M+H).

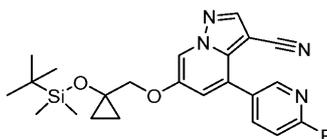
Интермедиат P67.



(S)-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В трубке под давлением, в раствор (S)-4-бром-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P60; 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 Na₂CO_{3(водн.)} (1808 мкл, 3,62 ммоль) и продували N_{2(г)} в течение 5 мин. К полученной смеси добавляли Pd(PPh₃)₄ (34,8 мг, 0,0301 ммоль), затем снова продували N_{2(г)} в течение 5 мин, 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 ч. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении и твердые вещества собирали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (191 мг, 51% выход). МС (арси) m/z=313,1 (M+H).

Интермедиат P68.



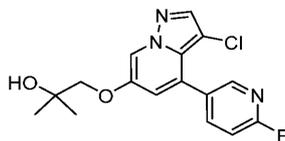
6-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-бром-6-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P61; 404,2 мг, 0,9569 ммоль) в смеси 4:1 диоксан:вода (10 мл) добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (234,8 мг, 1,053 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (110,6 мг, 0,09569 ммоль) и K₂CO_{3(тв)} (396,8 мг, 2,871 ммоль). Полученную смесь продували

аргоном $\text{Ag}_{(г)}$ до герметизации реакционного сосуда. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C . После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH, промывали водой (1х), затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(тв)}$, 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 (292,6 мг, выход 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40-8,39 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,18-8,17 (д, 1H), 8,04-8,00 (м, 1H), 7,20-7,19 (д, 1H), 7,14-7,11 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 0,95-0,92 (м, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,80-0,75 (м, 2H), 0,14 (с, 6H).

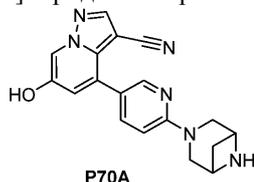
Интермедиаг P69.



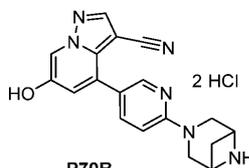
1-((3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол.

В сосуде под давлением к смеси 1-((4-бром-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола (интермедиаг P61; 1,44 г, 4,51 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,51 г, 6,76 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (260 мг, 0,225 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли 2 М Na_2CO_3 (водн.) (15 мл, 27 ммоль). Полученную смесь продували $\text{N}_{2(г)}$ в течение 10 мин, прежде чем герметизировать сосуд. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C . После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали МТБЭ (3×75 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(тв)}$, 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 (370 мг, выход 25%). МС (apci) $m/z=336,1$ (M+H).

Интермедиаг P70A: 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил и интермедиаг P70B: дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила



P70A



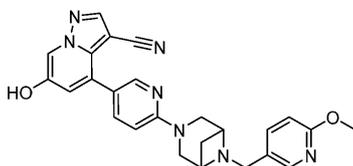
P70B

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиаг P63; 1,256 г, 4,941 ммоль) и трет-бутил 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (1,317 г, 6,917 ммоль) в ДМСО (6 мл) добавляли DIEA (1,721 мл, 9,881 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали, и смесь перемешивали 24 ч при 60°C . Добавляли дополнительное количество трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (0,586 г) и реакционную смесь перемешивали 72 ч при 60°C . После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду (60 мл) и полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении. Твердое вещество собирали, затем растворяли в EtOAc, сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Отдельно водный фильтрат снова экстрагировали смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH (4х) и объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Сырой остаток и твердое вещества после фильтрования очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-95% ДХМ:ацетон в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 49%). МС (apci), $m/z=433,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил и дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана-6-карбоксилата (1,0 г, 2,40 ммоль) в 1:1 ТФК:ДХМ (5 мл), разбавляли ДХМ (5 мл) и перемешивали в течение 45 мин при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO_3 (водн.). Двухфазную смесь экстрагировали 4:1 ДХМ:изо-PrOH (3х), и объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая интермедиаг P70A: 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (322,9 мг, выход 40%). МС (apci), $m/z=333,1$ (M+H). Отдельно, экстракты NaHCO_3 (водн.) упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в 4:1 ДХМ:изо-PrOH. Суспензию фильтровали при пониженном

давлении и фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Данный остаток растворяли в MeOH и добавляли концентрированную HCl (10 мл). Суспензию фильтровали и упаривали при пониженном давлении для удаления MeOH перед разбавлением MeOH (10 мл) и МТБЭ (40 мл). Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение нескольких минут, затем фильтровали. Твердые вещества промывали МТБЭ и сушили при пониженном давлении, получая интермедиат Р70В: дигидрохлорид 4-(6-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (450,7 мг, выход 46%). МС (apci), $m/z=333,2$ (M+H).

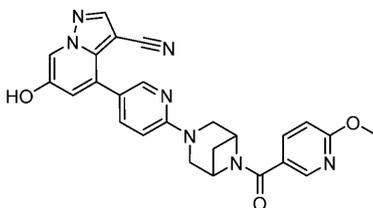
Интермедиат Р71.



6-гидрокси-4-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р70В; 322,9 мг, 0,9715 ммоль) в ДХМ (10 мл) последовательно добавляли 6-метоксиникотинальдегид (137,1 мг, 1,943 ммоль) и 2 капли ледяной уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды, затем добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (514,8 мг, 2,429 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды перед добавлением дополнительного количества 6-метоксиникотинальдегида (34 мг) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (103 мг). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного материала, затем концентрировали смесь. Остаток разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH и экстрагировали водой (2х). Объединенные водные экстракты подвергали обратной экстракции 4:1 ДХМ:изо-PrOH (3х). Органические экстракты объединяли, затем сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и 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 разбавляли 4:1 ДХМ:изо-PrOH и экстрагировали насыщенным NaHCO_3 (водн.). Водные экстракты промывали смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH (3х), затем объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (27,4 мг, 6% выход). МС (apci) $m/z=454,2$ (M+H).

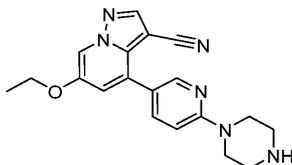
Интермедиат Р72.



6-гидрокси-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р70В; 187,7 мг, 0,5647 ммоль) в ДХМ (11,3 мл) добавляли 2-метокси-5-пиридинкарбоновую кислоту (86,48 мг, 0,5647 ммоль), НАТУ (257,7 мг, 0,6776 ммоль) и DIEA (393,5 мкл, 2,259 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, затем дополнительно добавляли 2-метокси-5-пиридинкарбоновую кислоту (43,23 мг, 0,2824 ммоль) и DIEA (199 мкл, 1,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным NH_4Cl (водн.). Органические экстракты очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (68,6 мг, выход 26%). МС (apci) $m/z=468,2$ (M+H).

Интермедиат Р73.

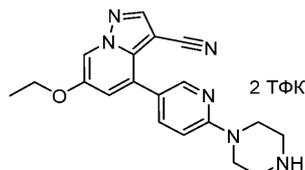


6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р6; 255,7 мг, 0,9058 ммоль) в ДМСО (3,6 мл) добавляли трет-бутил-1-пиперазинкарбоксилат (337,4 мг,

1,812 ммоль) и DIEA (315,6 мкл, 1,812 ммоль), и затем перемешивали в течение 16 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно экстрагировали водой (3x) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в 1:1 ДХМ:ТФК (5,0 мл). После перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды смесь 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 требуемое соединение, объединяли, растворяли в 4:1 ДХМ:изо-PrOH, и затем экстрагировали насыщенным NaHCO_{3(водн.)}. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное указанное в заголовке соединение (261,9 мг, выход 83%). МС (apci) m/z=349,2 (M+H).

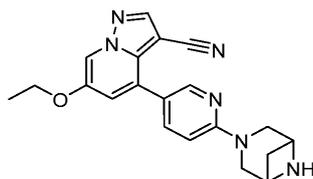
Интермедиат P74.



бис-(2,2,2-трифторацетат) 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 29; 413 мг, 0,921 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФК (2 мл). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды смесь упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (количественный выход). МС (apci) m/z=349,2 (M+H).

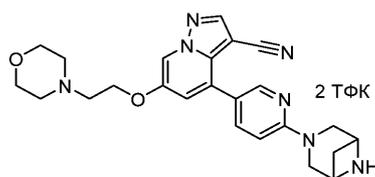
Интермедиат P75.



4-(6-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К смеси 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P6; 347 мг, 1,23 ммоль) и трет-бутил-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (176,6 мг, 0,8908 ммоль) в ДМСО (0,8 мл) добавляли DIEA (221,7 мкл, 1,273 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 дней при 60°C в герметичном сосуде. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали водой (3x) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты, затем сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента), с получением чистого трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Данное вещество суспендировали в ДХМ (1,0 мл) и добавляли смесь 1:1 ТФК:ДХМ (0,25 мл). После перемешивания в течение 7 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 4:1 ДХМ:изо-PrOH и экстрагировали насыщенным NaHCO_{3(водн.)}. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (67,1 мг, выход 29%) МС (apci) m/z=361,2 (M+H).

Интермедиат P76.



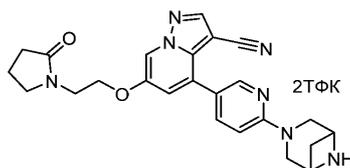
бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (ин-

термедиат P4; 350 мг, 0,809 ммоль) в DMA (4046 мкл) последовательно добавляли K_2CO_3 (тв) (336 мг, 2,43 ммоль) и 4-(2-хлорэтил)морфолин (218 мкл, 1,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли водой (10 мл). Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении, промывая твердое вещество водой (2×10 мл), затем Et_2O (2×10 мл). Твердые вещества сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения (380 мг, 86% выход). МС (арси) $m/z=546,3$ (M+H).

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пирозоло[1,5-а]пиридина-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 380 мг, 0,696 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (400 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=446,2$ (M+H).

Интермедиат P77.

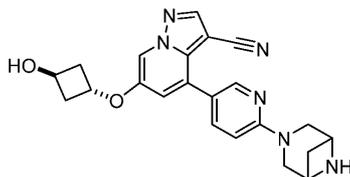


бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P64; 115 мг, 0,315 ммоль), трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (93,6 мг, 0,472 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (218 мг, 1,57 ммоль) в ДМСО (630 мкл) перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь распределяли между водой и ДХМ, затем экстрагировали ДХМ (5х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1х), затем 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 изомеров гексана, затем 0-10% $MeOH$ в $EtOAc$ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 30% выход). МС (арси) $m/z=544,3$ (M+H).

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 85 мг, 0,094 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (63 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=444,2$ (M+H).

Интермедиат P78.



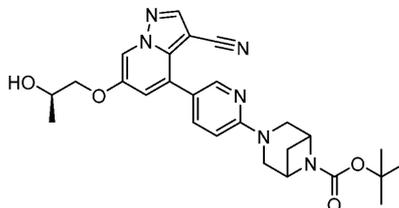
4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)-пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P65; 50 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (0,046 г, 0,23 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (0,11 г, 0,77 ммоль) в ДМСО (0,25 мл) перемешивали в течение ночи при 85°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали ДХМ (3 мл). Органические экстракты очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 10% ацетон в ДХМ с 0,05% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (56 мг, выход 61%). МС (арси) $m/z=503,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-

диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 56 мг, 0,095 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (0,11 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды и затем упаривали при пониженном давлении. pH остатка доводили до pH 14 добавлением 1 М NaOH. Водную смесь высаливали с помощью твердого NaCl, затем экстрагировали CHCl_3 (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{MgSO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением чистого указанного в заголовке соединения (55 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=403,2$ (M+H).

Интермедиат P79.



трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

Смесь (R)-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P66; 100 мг, 0,320 ммоль), трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (95,2 мг, 0,480 ммоль) и $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{тв})}$ (443 мг, 3,20 ммоль) в ДМСО (1601 мкл) перемешивали в течение 3 дней при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем добавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (4×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (97 мг, выход 62%). МС (apci) $m/z=491,2$ (M+H).

Интермедиат P80.



бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат P79; 97 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=391,15$ (M+H).

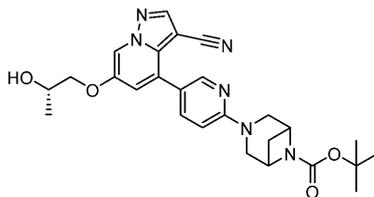
Интермедиат P81.



4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат P79; 131 мг, 0,267 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% (2% NH_4OH /20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, выход 72%). МС (apci) $m/z=391,20$ (M+H).

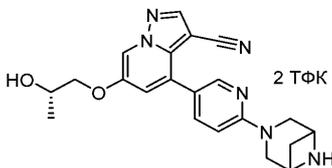
Интермедиат P82.



трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

Смесь (S)-4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P67; 100 мг, 0,320 ммоль), трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (95,2 мг, 0,480 ммоль) и K_2CO_3 (тв.) (443 мг, 3,20 ммоль) в ДМСО (1601 мкл) перемешивали в течение 3 дней при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (4×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 (тв.), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (92 мг, выход 59%). МС (арси) $m/z=491,2$ (M+H).

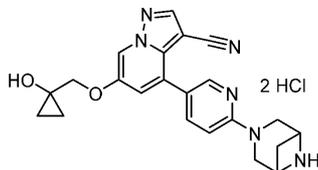
Интермедиат P83.



бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат P82; 92 мг, 0,188 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=391,20$ (M+H).

Интермедиат P84.

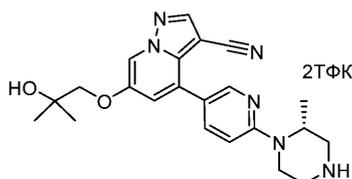


дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-гидроксициклопропил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-((1-гидроксициклопропил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В раствор 6-((1-(трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P68; 292,6 мг, 0,6672 ммоль) в ДМСО (1,3 мл) добавляли трет-бутиловый эфир 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (158,7 мг, 0,8006 ммоль) и K_2CO_3 (тв.) (922,0 мг, 6,672 ммоль) и перемешивали в течение 14 дней при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали водой (3х) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1х), затем сушили над безводным Na_2SO_4 (тв.), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 5-95% ДХМ-ацетон в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения, которое немедленно переносили на стадию 2. МС (арси) $m/z=503,2$ (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-гидроксициклопропил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-((1-гидроксициклопропил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; предположительно 0,6672 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТФК (2 мл) перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 6 М HCl в изо-PrOH (4448 мкл, 26,69 ммоль), обрабатывали ультразвуком в течение нескольких минут, затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (121 мг, выход 38%). МС (арси) $m/z=403,2$ (M+H).

Интермедиат P85.

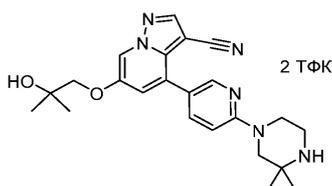


бис-(2,2,2-трифторацетат) (R)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P42; 1,70 г, 8,55 ммоль), трет-бутил(R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (123 мг, 0,613 ммоль) и K_2CO_3 (ТВ) (212 мг, 1,53 ммоль) в ДМСО (409 мкл) перемешивали 5 дней при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (4×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (ТВ), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 6%). МС (арси) $m/z=507,3$ (M+H).

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетат) (R)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (стадия 1; 10 мг, 0,020 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды и затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (13 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=407,2$ (M+H).

Интермедиат P86.

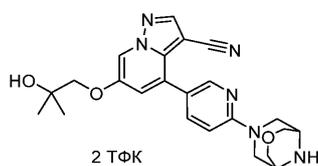


бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(4,7-диазаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил 7-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)4,7-диазаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P42; 50 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил-4,7-диазаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата (65 мг, 0,31 ммоль) и K_2CO_3 (ТВ) (212 мг, 1,5 ммоль) в ДМСО (766 мкл) перемешивали 23 ч при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (4×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 (ТВ), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, выход 87%). МС (арси) $m/z=519,2$ (M+H).

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(4,7-диазаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 7-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4,7-диазаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата (стадия 1; 69 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=419,2$ (M+H).

Интермедиат P87.

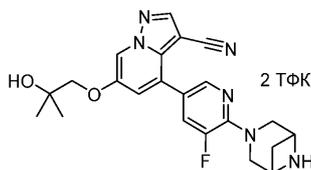


бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3-окса-7,9-диазабидикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил 7-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р42; 100 мг, 0,306 ммоль), трет-бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (105 мг, 0,460 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (127 мг, 0,919 ммоль) в ДМСО (409 мкл) перемешивали 48 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь разбавляли водой (10 мл). Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество собирали с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 98%). МС (арси) $m/z=535,3$ (M+H).

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 7-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (стадия 1; 160 мг, 0,299 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды и затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения (198 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=435,3$ (M+H).

Интермедиат Р88.

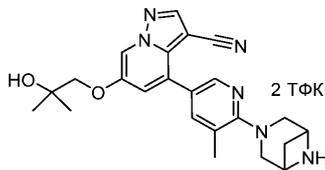


бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Через смесь 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р41; 15 мг, 0,049 ммоль), (6-(6-(трет)-бутоксикарбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (интермедиат R; 20 мг, 0,059 ммоль), K_2CO_3 (тв) (68 мг, 0,49 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5,7 мг, 0,005 ммоль) в диоксане (250 мкл) и воде (200 мкл) продували $Ar_{(r)}$. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 85°C, затем очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (14 мг, выход 54%). МС (арси) $m/z=467,15$ (M+H).

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 14 мг, 0,027 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды и затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения (17 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=423,10$ (M+H).

Интермедиат Р89.



бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение 4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В сосуде под давлением в раствор 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р41; 150 мг, 0,484 ммоль) в диоксане (200 мл) последовательно добавляли 2-фтор-3-метилпиридин-5-бороновую кислоту (112 мг, 0,725 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (55,9 мг, 0,0484 ммоль) и 2 М Na_2CO_3 (водн.) (1209 мкл, 2,42 ммоль). Полученную смесь продували $Ar_{(r)}$, сосуд герметично закрывали и смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную суспензию распределяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). 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 (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (60 мг, 36% выход). МС (арси) $m/z=341,1$ (M+H).

Стадия 2: получение трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-3-метилпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Смесь 4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (стадия 1; 60 мг, 0,18 ммоль), трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (70 мг, 0,35 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (244 мг, 1,8 ммоль) в ДМСО (881 мкл) перемешивали в течение 23 ч при 80°C. Полученную суспензию распределяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). 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 (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (8,4 мг, 9% выход). МС (арси) $m/z=519,2$ (M+H).

Стадия 3: получение бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-3-метилпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 2; 8,4 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды и затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (10 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=419,2$ (M+H).

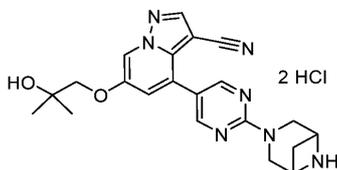
Интермедиат P90.



бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат P50, стадия 1; 20 мг, 0,040 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=406,15$ (M+H).

Интермедиат P91.

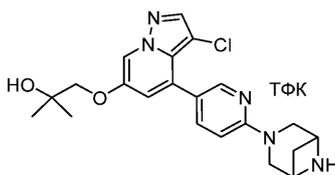


дигидрохлорид 4-(2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В сосуде под давлением через смесь 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P41; 68 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат R21; 88 мг, 0,22 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (25 мг, 0,022 ммоль) в диоксане (730 мкл) продували $Ag_{(г)}$ в течение 30 секунд перед добавлением 2 М K_2CO_3 (водн.) (420 мкл, 0, 840 ммоль). Полученную смесь продували $Ag_{(г)}$ в течение дополнительных 2 мин, прежде чем герметизировать сосуд. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (с использованием 15% ацетон в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, выход 44%). МС (арси) $m/z=450,2$ (M+H); 406,2 (-Вос М).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 4-(2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 53 мг, 0,105 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (524 мкл, 2,10 ммоль). Полученную суспензию разбавляли MeOH (250 мкл) и раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=406,2$ (M+H).

Интермедиат P92.

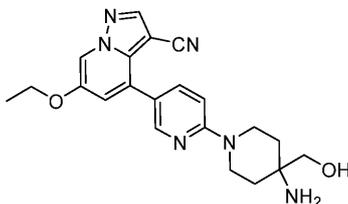


2,2,2-трифторацетат 1-((4-(6-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(5-(3-хлор-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Смесь 1-((3-хлор-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола (интермедиат P69; 258 мг, 0,768 ммоль), трет-бутил-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (229 мг, 1,15 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (425 мг, 3,07 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в герметичном сосуде. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество трет-бутил-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (40 мг) и K_2CO_3 (тв) (100 мг) и перемешивали в течение ночи при 105°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли смесью ДХМ/вода. Двухфазную смесь промывали ДХМ (3х). Объединенные 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/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения. (330 мг, выход 84%). МС (apci) $m/z=514,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 2,2,2-трифторацетат 1-((4-(6-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола. В раствор трет-бутил 3-(5-(3-хлор-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 330 мг, 0,642 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (1,5 мл). Полученную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (392 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=414,1$ (M+H).

Интермедиат P93.



4-(6-(4-амино-4-(гидрокси-метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата. В раствор 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P6, 303,4 мг, 1,075 ммоль) в ДМСО (21,50 мл) добавляли метиловый эфир 4-N-Вос-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 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$ (тв) и упаривали при пониженном давлении. 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).

Стадия 2: получение трет-бутил(1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидрокси-метил)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-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (47,5 мг, 0,0912 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над безводным $MgSO_4$ (тв) и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (65,9 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (apci) $m/z=493,2$ (M+H).

Стадия 3: получение 4-(6-(4-амино-4-(гидрокси-метил)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-(гидрокси-метил)пиперидин-4-ил)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 в течение 30 мин, и 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 $\text{MgSO}_{4(\text{тв})}$ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35,6 мг, выход 68%). МС (арси) $m/z=393,2$ (M+H).

Интермедиат Р94.

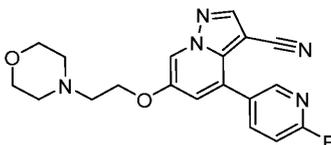


дигидрохлорид 6-этоксид-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат Р3; 500 мг, 1,19 ммоль) в ДМФА (3,96 мл) последовательно добавляли $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{тв})}$ (329 мг, 2,38 ммоль) и йодэтан (143 мкл, 1,78 ммоль), затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь медленно выливали в воду (32 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 15 мин. Суспензию фильтровали, промывая твердое вещество водой (3×10 мл). После сушки на воздухе твердое вещество собирали с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, выход 99%). МС (арси) $m/z=449,2$ (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 6-этоксид-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. К суспензии трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1; 530 мг, 1,18 ммоль) в MeOH (5,91 мл) добавляли по каплям 5-бн. HCl в изо-PrOH (4,73 мл, 23,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды, и затем добавляли 5-бн. HCl в изо-PrOH (4,73 мл, 23,6 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 24 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении, последовательно промывая твердое вещество MeOH (3×1 мл) и МТВЕ (3×10 мл). Твердое вещество сушили при пониженном давлении и собирали, получая указанное в заголовке соединение (445 мг, выход 89%). МС (арси) $m/z=349,2$ (M+H).

Интермедиат Р95.



4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтоксид)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Способ А.

Стадия 1: получение 4-бром-6-(2-морфолиноэтоксид)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р1, 1000 мг, 4,201 ммоль) в DMA (21,005 л) добавляли карбонат 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 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $\text{NaCl}_{(\text{водн.})}$. Полученный осадок отделяли фильтрованием, с получением указанного в заголовке соединения (1475 мг, 4,200 ммоль, выход 99%) достаточной чистоты для стадии 2. МС (арси) $m/z=351$ (M+).

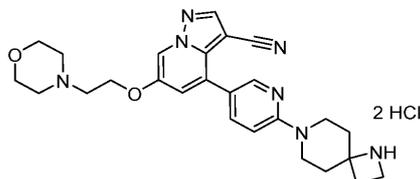
Стадия 2: получение 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтоксид)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 4-бром-6-(2-морфолиноэтоксид)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (0,83 г, 1,394 ммоль) в 1,4-диоксане (1000 мл) добавляли 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (373,2181 мг, 1,673 ммоль), тетраakis-(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 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли МТВЭ и промывали 1н. NaOH. Водные фракции экстрагировали МТВЭ, затем доводили до pH 4 с помощью 4н. HCl. Добавляли насыщенный $\text{NaCl}_{(\text{водн.})}$ и водную смесь экстрагировали 4:1 ДХМ/РА. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,341 мг, 0,928 ммоль, выход 66,6%). МС (арси) $m/z=368,1$ (M+H).

Способ Б.

К суспензии 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р63; 1,00 г, 3,93 ммоль) в DMA (8 мл) последовательно добавляли K_2CO_3 (1,63 г, 11,8 ммоль) и 4-(2-хлорэтил)морфолин (883 мг, 5,90 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 19 ч при 55°C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и

экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×50 мл), сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 5-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (870 мг, выход 60%). МС (apci) $m/z=368,1$ (M+H).

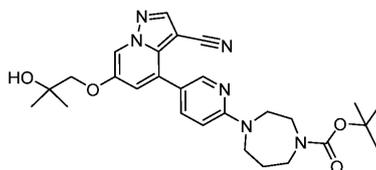
Интермедиат P96.



дигидрохлорид 4-(6-(1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил 7-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилата (пример 535; 625 мг, 1,09 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 5-6 М HCl в изо-PrOH (3,05 мл, 15,3 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли MeOH (3 мл) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали, промывая выделенное твердое вещество Et_2O (5×1 мл). Фильтрат повторно фильтровали, и выделенные твердые вещества объединяли и сушили в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединения (532,3 мг, выход 89%). МС (apci) $m/z=474,2$ (M+H).

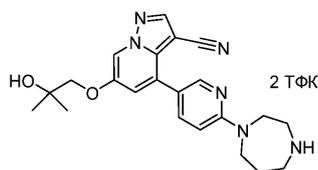
Интермедиат P97.



трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат.

В герметичной трубке под давлением, смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P42; 300 мг, 0,919 ммоль), трет-бутил 1,4-дiazепан-1-карбоксилата (552 мг, 2,76 ммоль) и ТЕА (1,03 мл, 7,35 ммоль) в ДМСО (1,8 мл) перемешивали в течение ночи при 95°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили насыщенным $NH_4Cl_{(водн.)}$. После разделения фаз водные экстракты промывали дополнительным количеством ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты затем 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 (400 мг, выход 86%). МС (apci) $m/z=507,3$ (M+H).

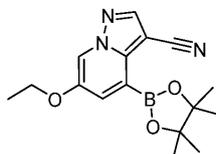
Интермедиат P98.



бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

К суспензии трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (интермедиат P97; 400 мг, 0,790 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (1,29 мл, 15,8 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (501 мг, выход 100%). МС (apci) $m/z=407,2$ (M+H).

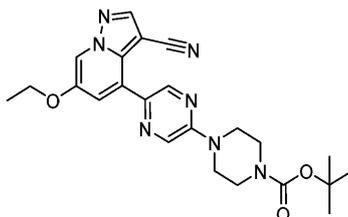
Интермедиат P99.



6-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В сосуде под давлением смесь 4-бром-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P5; 570 мг, 2,14 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (5,44 г, 21,4 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (174 мг, 0,214 ммоль) и KOAc (1,05 г, 10,7 ммоль) в диоксане (21,4 мл) продували Ar_(г), в течение 10 мин. Сосуд герметично закрывали, 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. Неочищенный остаток дважды очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-10% MeOH в EtOAc, затем с 0-100% гексанов в EtOAc в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение достаточной чистоты для дальнейшего использования (772 мг, приблизительно 63% выход в расчете на чистоту 55%). МС (apci) m/z=314,1 (M+H).

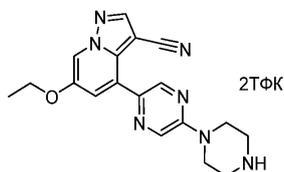
Интермедиат P100.



трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Через смесь 6-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P99; 40 мг, 0,13), трет-бутил-4-(5-хлорпиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат R23; 38 мг, 0,13 ммоль), 2 M K₃PO₄(водн.) (192 мкл, 0,38 ммоль) X-phos (mg 12 мг, 0,026 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (5,8 мг, 0,0064 ммоль) в диоксане (639 мкл) продували Ar_(г) в течение 3 мин, и затем сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой (2x) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x), и затем сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 10-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (49 мг, выход 85%). МС (apci) m/z=450,2 (M+H).

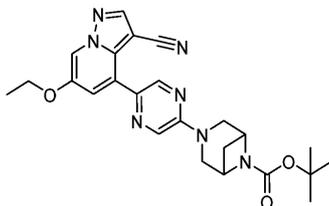
Интермедиат P101.



бис-(2,2,2-трифторацетат) 6-этокси-4-(5-(пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

К суспензии трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P100; 27 мг, 0,060 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (2 мл, 26,1 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (35 мг, количественный выход). МС (apci) m/z=350,2 (M+H).

Интермедиат P102.

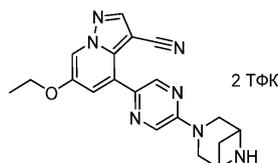


трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

Через смесь 6-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P99; 150 мг, 0,479 ммоль), трет-бутил-3-(5-хлорпиразин-2-ил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат R15; 149 мг, 0,479 ммоль), 2M K₃PO₄(водн.) (718 мкл, 1,44 ммоль), X-phos (45,7 мг, 0,0958 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (21,9 мг, 0,0239 ммоль) в диоксане (2,40 мл) продували Ar_(г) в течение 3 мин, и затем сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров

ров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (95 мг, выход 43%). МС (арси) $m/z=478,2$ (M+H).

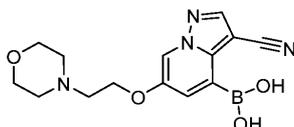
Интермедиат P103.



бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

К суспензии трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат P102; 95 мг, 0,206 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,1 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли Et₂O (20 мл). Полученный осадок собирали и сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения (100 мг, выход 82,4%). МС (арси) $m/z=362,1$ (M+H).

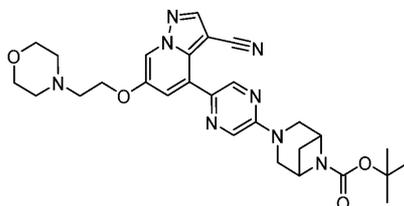
Интермедиат P104.



(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил) бороновая кислота.

В сосуде под давлением через смесь 4-бром-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P95; метод А, стадия 1; 200 мг, 0,336 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (1,446 г, 5,694 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (46,4 мг, 0,0570 ммоль) и KOAc (167,7 мг, 1,709 ммоль) в диоксане (3,36 мл) продували Ar_(г) в течение 10 мин. Сосуд герметично закрывали, 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 ступенчатый градиент 0-20% MeOH в ДХМ с 2% NH₄OH, затем 98% MeOH с 2% NH₄OH в качестве градиентной элюентной системы). Очищенный остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и растирали с Et₂O (5 мл). Полученную суспензию фильтровали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 56%). МС (арси) $m/z=317,1$ (M+H).

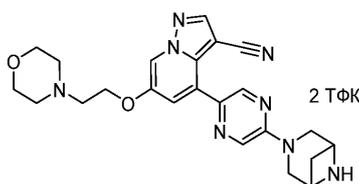
Интермедиат P105.



трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

К смеси (3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил) бороновой кислоты (интермедиат P104; 60 мг, 0,190 ммоль), трет-бутил 3-(5-хлорпиразин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат R15; 61,9 мг, 0,199 ммоль), X-phos (18,1 мг, 0,0380 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (8,69 мг, 0,00949 ммоль) в диоксане (949 мкл) добавляли 2 М K₃PO₄(водн.) (285 мкл, 0,569 ммоль). Полученную смесь продували Ar_(г), и затем сосуд герметично закрывали. Реакционную 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 очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (18 мг, 17% выход). МС (арси) $m/z=547,3$ (M+H).

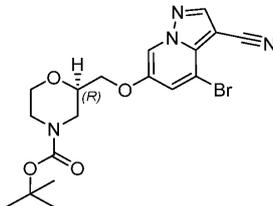
Интермедиат P106.



бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(5-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

К суспензии трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат P105; 18 мг, 0,0329 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,1 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток упаривали с Et₂O (3×5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (22,2 мг, количественный выход). МС (арси) m/z=447,2 (M+H).

Интермедиат P107.

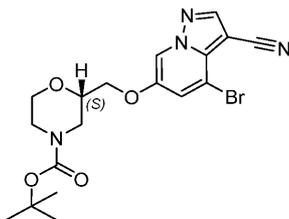


трет-бутил (R)-2-(((4-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат.

К смеси (R)-трет-бутил 2-(бромметил)морфолин-4-карбоксилата (300 мг, 1,07 ммоль) и 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1; 255 мг, 1,07 ммоль) в DMA (2,14 мл) добавляли Cs₂CO_{3(тв)} (1,05 г, 3,21 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли ДХМ и последовательно промывали водой (3х) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1х). Органические экстракты упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (468 мг, количественный выход %).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,12 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,24, 3,90-4,05 (м, 4H), 3,70-3,89 (м, 2H), 3,42-3,55 (м, 2H), 1,39 (с, 12H).

Интермедиат P108.

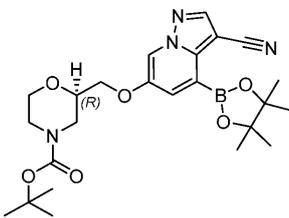


трет-бутил (S)-2-(((4-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (468 мг, количественный выход) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза трет-бутил (R)-2-(((4-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (интермедиат P107), заменяя (R)-трет-бутил-2-(бромметил)морфолин-4-карбоксилат на трет-бутил (S)-2-(бромметил)морфолин-4-карбоксилат.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,12 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 3,90-4,05 (м, 4H), 3,70-3,89 (м, 2H), 3,42-3,55 (м, 2H), 1,39 (с, 12H).

Интермедиат P109.

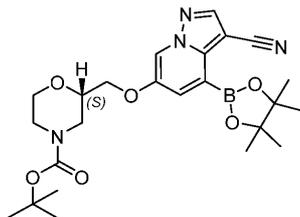


трет-бутил (R)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат.

В сосуде под давлением через смесь трет-бутил(R)-2-(((4-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (интермедиат P107; 468 мг, 0,749 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (1,90 г, 7,49 ммоль), PdCl₂ (dppf)·CH₂Cl₂ (61,0 мг, 0,0749 ммоль) и KOAc (368 мг, 3,75 ммоль) в диоксане (7,49 мл) продували Ar_(г) в течение 10 мин. Сосуд герметично закрывали, и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ 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 (200 мг, выход 80%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,99-4,10 (м, 2H), 3,78-3,98 (м, 2H), 3,56-3,65 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,43 (с, 12H).

Интермедиат P110.

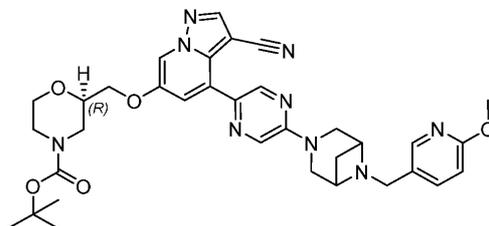


трет-бутил (S)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (191 мг, выход 40%) получали, используя методику, аналогичную описанной для синтеза трет-бутил (R)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (интермедиат P109), заменяя трет-бутил (R)-2-(((4-бром-3-циано-пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (интермедиат P107) на трет-бутил (S)-2-(((4-бром-3-циано-пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (интермедиат P108%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,99-4,10 (м, 2H), 3,78-3,98 (м, 2H), 3,56-3,65 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,43 (с, 12H).

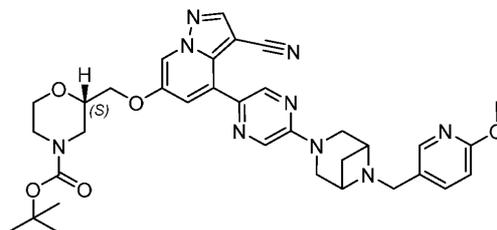
Интермедиат P111.



трет-бутил (2R)-2-(((3-циано-4-(5-(6-(6-метокси-пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат.

К смеси трет-бутил(R)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (интермедиат P109; 117 мг, 0,169 ммоль), 3-(5-хлорпиразин-2-ил)-6-(6-метокси-пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (интермедиат R25; 56 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (844 мкл) добавляли 2 М K_3PO_4 (водн.) (253 мкл, 0,506 ммоль), X-phos (16 мг, 0,34 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,084 ммоль). Полученную смесь продували $\text{Ar}(\text{r})$ в течение 10 мин, и затем сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и последовательно промывали водой (3х) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1х). Органические экстракты упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% смеси растворителей 9:1 ДХМ:MeOH с добавлением 1% NH_4OH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (59,8 мг, 54% выход). МС (арси) $m/z=654,3$ (M+H).

Интермедиат P112.

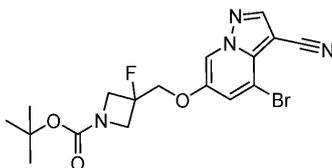


трет-бутил (2S)-2-(((3-циано-4-(5-(6-(6-метокси-пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (55,9 мг, выход 51%) получали по методике, аналогичной описанной для синтеза трет-бутил (2R)-2-(((3-циано-4-(5-(6-(6-метокси-пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (интермедиат P111), заменяя трет-бутил (R)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (интермедиат P109) на трет-бутил (S)-2-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (интермедиат P110%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,99-4,10 (м, 2H), 3,78-3,98 (м, 2H), 3,56-3,65 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,43 (с, 12H).

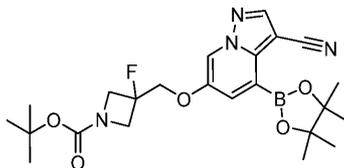
Интермедиат P113.



трет-бутил 3-(((4-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат.

К смеси 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1; 591,9 мг, 2,486 ммоль) в DMA (12,43 мл) добавляли K_2CO_3 (тв) (1,031 г, 7,459 ммоль) и трет-бутил-3-(бромметил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат (1,0 г, 3,7 ммоль), затем перемешивали в течение 3 ч при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и полученную суспензию фильтровали. Выделенные твердые вещества промывали водой (5х). Фильтрат оставляли в стороне, и выделенные твердые вещества растворяли в ДХМ. Раствор ДХМ упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения (553 мг). Фильтрат экстрагировали смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH (4х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2х), затем сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением дополнительного указанного в заголовке соединения (500мг). Твердые вещества после фильтрования и обработки фильтрата объединяли и сушили при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,033 г, выход 98%). МС (арси) $m/z=423$ (M+H).

Интермедиат P114.



трет-бутил 3-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат.

В трубке под давлением, в раствор трет-бутил-3-(((4-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (интермедиат P113; 200 мг, 0,470 ммоль) в диоксане (3,14 мл) добавляли бис-(пинаколато)диборон (239 мг, 0,941 ммоль) и KOAc (138 мг, 1,41 ммоль). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$, в течение 5 мин, затем добавляли $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (38,3 мг, 0,0470 ммоль). Полученную смесь продували в течение дополнительных 5 мин $Ar_{(г)}$, затем сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли пентаном. Пентансодержащую смесь фильтровали через бумагу GF/F, затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения в соотношении 1:1 с бис-(пинаколато)дибороном (400 мг, выход 90% из расчета 50% чистоты%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,20 (м, 3H), 7,66 (д, 1H), 4,15 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 1,40 (с, 12H).

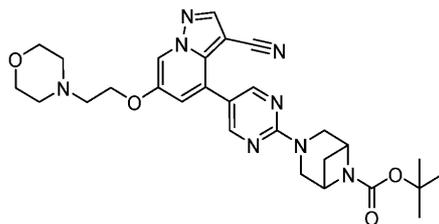
Интермедиат P115.



трет-бутил 3-(((3-циано-4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин)-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат.

К смеси трет-бутил 3-(((3-циано-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (интермедиат P114; 75 мг, 0,16 ммоль), 3-(5-хлорпиразин-2-ил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептана (интермедиат R25; 70 мг, 0,11 ммоль), X-phos (10 мг, 0,021 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (4,8 мг, 0,0053 ммоль) в диоксане (529 мкл) добавляли 2М K_3PO_4 (водн.) (159 мкл, 0,320 ммоль). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$ в течение 10 мин, и затем реакционный сосуд герметично закрывали. Смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и последовательно промывали 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 изомеров гексана, затем 0-10% MeOH с 0,1% NH_4OH в EtOAc в качестве градиентных элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (48 мг, выход 71%), МС (арси) $m/z=642,3$ (M+H).

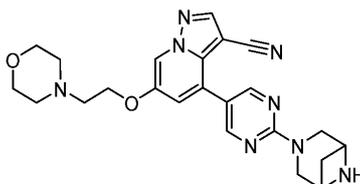
Интермедиат P116.



трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

К смеси трет-бутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат R21; 360 мг, 0,895 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (618 мг, 4,47 ммоль) в смеси диоксана (8,95 мл) и воды (895 мкл) добавляли 4-бром-6-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (интермедиат P79, стадия 1; 314 мг, 0,895 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (103 мг, 0,0895 ммоль). Полученную смесь продували аргоном $Ag(t)$ до герметизации реакционного сосуда. Смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным водным раствором хлорида натрия. После разделения фаз органические экстракты дополнительно промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2х), и затем сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-20% MeOH в EtOAc в качестве градиентных элюентов) с получением чистого целевого соединения (336 мг, выход 69%). МС (apci) $m/z=491,2$ (M-tBu).

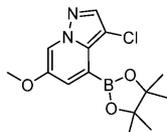
Интермедиат P117.



4-(2-(3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-ил)-6-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К суспензии трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат P116; 336 мг, 0,615 ммоль) в ДХМ (2,05 мл) добавляли ТФК (474 мкл, 6,15 ммоль) и перемешивали в течение 5 ч при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество ТФК (2 мл, 26,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при температуре окружающей среды. Полученную смесь нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) (30 мл) и двухфазную смесь экстрагировали смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (236 мг, 86% выход). МС (apci) $m/z=447,3$ (M+H).

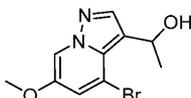
Интермедиат P118.



3-хлор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин.

Через смесь 4-бром-3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (интермедиат P62, стадия 1; 152 мг, 0,581 ммоль), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (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 $Ag(t)$ Реакционный сосуд герметично закрывали, 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).

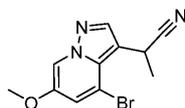
Интермедиат P119.



1-(4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)этан-1-ол.

К холодной (0°C) суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида (интермедиат P1, часть В, стадия 4; 128 мг, 0,502 ммоль) в ТГФ (5,02 мл) добавляли по каплям 3 М раствор CH_3MgBr в Et_2O (201 мкл, 0,602 ммоль). После добавления CH_3MgBr смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, и затем добавляли гасили насыщенный $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{водн.})}$. Двухфазную смесь упаривали при пониженном давлении для удаления органических растворителей. Остаточную водную суспензию фильтровали, промывая водой. Твердое вещество собирали и сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (130 мг, выход 96%). МС (арси) $m/z=272,9$ (M+H).

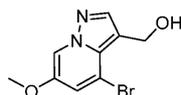
Интермедиат P120.



2-(4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пропаннитрил.

К холодному (0°C) раствору TMSCN (243 мкл, 1,81 ммоль) в ДХМ (2 мл) последовательно добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (172 мкл, 1,36 ммоль) и 1-(4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)этан-1-ол (интермедиат P119; 123 мг, 0,454 ммоль) в ДХМ (2 мл). Полученной смеси давали медленно нагреться до температуры окружающей среды. Смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при температуре окружающей среды, и затем добавляли насыщенный $\text{NaHCO}_{3(\text{водн.})}$. Полученную двухфазную смесь экстрагировали ДХМ, и органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-25% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 55%). МС (арси) $m/z=282,0$ (M+H).

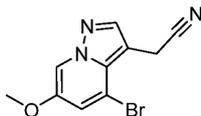
Интермедиат P121.



(4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метанол.

К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида (интермедиат P1, часть В, стадия 4; 1,10 г, 4,31 ммоль) в MeOH (21,6 мл) и ТГФ (21,6 мл) добавляли NaBH_4 (163 мг, 4,31 ммоль), затем перемешивали в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество NaBH_4 (163 мг, 4,31 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток суспендировали в воде (50 мл). Полученную водную суспензию фильтровали, промывая водой. Твердое вещество собирали и сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (1,05 г, выход 95%). МС (арси) $m/z=259,1$ (M+H).

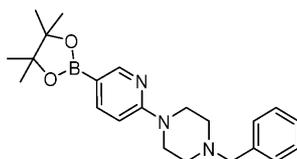
Интермедиат P122.



2-(4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)ацетонитрил.

К холодному (0°C) раствору TMSCN (323 мкл, 2,41 ммоль) в ДХМ (3 мл) последовательно добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (229 мкл, 1,81 ммоль) и (4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метанол (интермедиат P121; 155 мг, 0,603 ммоль). Полученной смеси давали медленно нагреться до температуры окружающей среды. Смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при температуре окружающей среды, и затем добавляли насыщенный $\text{NaHCO}_{3(\text{водн.})}$. Полученную двухфазную смесь экстрагировали ДХМ, и органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-30% EtOAc в гексане в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, выход 27%). МС (арси) $m/z=268,0$ (M+H).

Интермедиат R1.

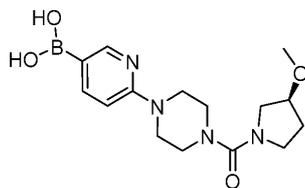


1-бензил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин.

В раствор гидрохлорида 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (1,00 г, 3,07 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли (бромметил)бензол (0,438 мл, 3,69 ммоль) и ТЕА (1,28 мл, 9,21 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды к смеси добавляли воду и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Полученную белую суспензию

фильтровали и твердые вещества промывали водой и гексаном с получением указанного в заголовке соединения (0,84 г, 72% выход). МС (арси) $m/z=298,1$ ($B(OH)_2M+H$).

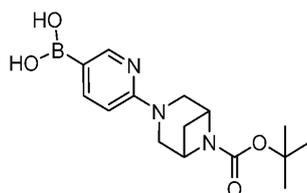
Интермедиат R2.



(S)-6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновая кислота.

В раствор (6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (1,5 г, 7,25 ммоль) в DMA (36,2 мл, 7,25 ммоль) добавляли DIEA (5,05 мл, 29,0 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды. К смеси добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (2,92 г, 14,5 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение ночи при температуре окружающей среды. Затем к смеси добавляли DIEA (5 мл, 29,0 ммоль) и (S)-3-метоксипирролидином (3,66 г, 36,2 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 3 дней при температуре 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. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (0-40% ACN/ H_2O). Затем выделенный продукт помещали в MeOH и загружали в колонку Isolute® SCX. Колонку промывали MeOH (2 объема колонки), и затем 4н. NH_4OH в MeOH с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,0 г, 41% выход). МС (арси) $m/z=335,1$ ($M+H$).

Интермедиат R4.



(6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)бороновая кислота.

Способ 1.

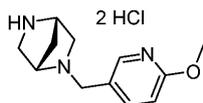
Стадия 1: получение трет-бутил-3-(5-бромпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Суспензию трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (1,046 г, 5,27 ммоль), 5-бром-2-фторпиридина (919 мг, 5,22 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (3,61 г, 26,1 ммоль) в ДМСО (5,22 мл) перемешивали в течение 1 дня при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органические экстракты промывали дополнительным количеством воды, затем сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Очистка неочищенного соединения посредством хроматографии на силикагеле (0-50% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве градиента элюента) приводила к указанному в заголовке соединению (1,80 г, выход 97%). МС (арси) $m/z=354,0$ ($M+1$), 356,1 ($M+2$).

Стадия 2: получение (6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты. Через смесь трет-бутил-3-(5-бромпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (1,80 г, 5,08 ммоль), бис-(пинаколато)дидборона (3,87 г, 15,2 ммоль), $PdCl_2(DPPF)$; CH_2Cl_2 (414 мг, 0,508 ммоль) и KOAc (1,50 г, 15,2 ммоль) в диоксане (5,75 мл) продували $N_{2(г)}$, затем перемешивали в течение 3 ч при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Водные экстракты промывали ДХМ. Все экстракты ДХМ объединяли и сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали ультразвуком в смеси гексан (200 мл) и эфир (50 мл) в течение 5 мин и полученную серую суспензию фильтровали. Собранное твердое вещество растирали с MeOH и полученную суспензию фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (840 мг, выход 52%). МС (арси) $m/z=320,2$ ($M+H$).

Способ 2.

Получение (6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты. Суспензию трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (182 мг, 0,918 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (819 мг, 3,67 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (634 мг, 4,59 ммоль) в ДМСО (918 мкл) нагревали до 90°C, затем добавляли воду (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C, затем охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 41%). МС (арси) $m/z=320,1$ ($M+H$).

Интермедиат R5.

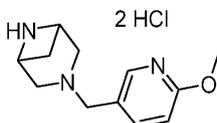


дигидрохлорид (1S,4S)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана.

Стадия 1: получение трет-бутил(1S,4S)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата. В раствор трет-бутил(1S,4S)-(-)-2,5-диазабицикло (2.2.1) гептан-2-карбоксилата (500 мг, 2,52 ммоль) в DCE (12,6 мл) последовательно добавляли 6-метоксиникотинальдегид (691,7 мг, 5,044 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (1,60 г, 7,57 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (725,4 мг, выход 90%). МС (apci) m/z=320,2 (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида (1S,4S)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана. В раствор трет-бутил(1S,4S)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (725,4 мг, 2,271 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли толуол (3×3 мл) и повторно упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (663,6 мг, выход 90%). МС (apci) m/z=220,2 (M+H).

Интермедиат R6.

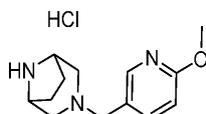


дигидрохлорид 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. В раствор трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (250 мг, 1,26 ммоль) в DCE (6,31 мл) последовательно добавляли 6-метоксиникотинальдегид (346 мг, 2,52 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (802 мг, 3,78 ммоль). Смесь перемешивали 5 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% [4:1 ДХМ:MeOH с 2% NH₄OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения достаточной чистоты для последующего использования (420 мг, количественный выход). МС (apci) m/z=320,2 (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана. В раствор трет-бутил 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 420 мг, 1,31 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученный осадок отфильтровывали с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (341 мг, выход 93%). МС (apci) m/z=220,2 (M+H).

Интермедиат R7.

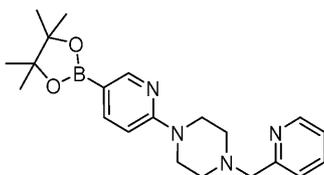


гидрохлорид 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. В раствор трет-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,0 г, 4,71 ммоль) в DCE (23,6 мл) последовательно добавляли 6-метоксиникотинальдегид (711 мг, 5,18 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (1,50 г, 7,07 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 дня при температуре окружающей среды, затем добавляли дополнительное количество 6-метоксиникотинальдегида (711 мг, 5,18 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (1,50 г, 7,07 ммоль). После перемешивания в течение 1 дня при температуре окружающей среды полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения достаточной чистоты для последующего использования (1,50 г, выход 96%). МС (apci) m/z=334,2 (M+H).

Стадия 2: получение гидрохлорида 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана. Раствор трет-бутил 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,5 г, 4,50 ммоль) в бн. HCl в изо-PrOH (15 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида (1,15 г, выход 95%). МС (apci) m/z=234,1 (M+H).

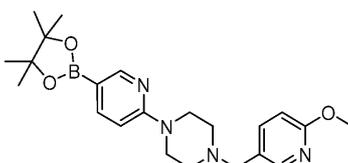
Интермедиат R9.



1-(пиридин-2-илметил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин.

В суспензию 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (1,00 г, 3,46 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли пиколинальдегид (0,556 г, 5,19 ммоль), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (1,82 г, 6,92 ммоль) и ТЕА (1,45 мл, 10,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем гасили водой. Охлажденную суспензию фильтровали и собранное твердое вещество промывали водой и гексаном с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 38%). МС (apci) $m/z=299,1$ ($\text{B}(\text{OH})_2\text{M}+\text{H}$).

Интермедиат R10.



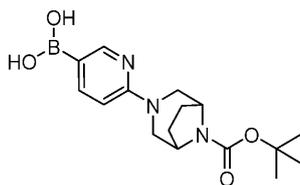
1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин.

Стадия 1: Очистка 97% чистоты коммерческого 6-метоксиникотинальдегида.

Суспензию 97% чистоты коммерческого 6-метоксиникотинальдегида (200 г, 1458,4 ммоль) в смеси изомеров гексана (750 мл) нагревали с помощью фена для растворения большей части твердого вещества. Полученный горячий раствор, содержащий оранжевые твердые вещества, фильтровали через предварительно нагретую воронку с фильтром в предварительно нагретую колбу. Горячий фильтрат перемешивали и давали медленно остыть до температуры окружающей среды. Раствор комнатной температуры оставляли стоять в течение 2 дней при комнатной температуре. Полученную суспензию фильтровали и собранные твердые вещества промывали смесью изомеров гексана с получением очищенного указанного в заголовке соединения (163,93 г, 82% извлечения).

Стадия 2: получение 1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина. В смесь 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (5 г, 17,3 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (2,85 г, 20,7 ммоль) в DCE (85 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (7,3 г, 35 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении до половины исходного объема (около 40 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc , затем промывали насыщенным NaHCO_3 (водный) 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 соединения (4,86 мг, выход 69%). МС (apci) $m/z=411,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

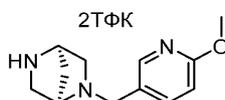
Интермедиат R11.



(6-(8-(трет-бутоксикарбонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)борная кислота.

Суспензию гидрохлорида трет-бутил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (153 мг, 0,616 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3) 2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (125 мг, 0,560 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (387 мг, 2,80 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали в течение 1 дня при 90°C , затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества собирали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (55 мг, 30% выход). МС (apci) $m/z=334,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

Интермедиат R12.



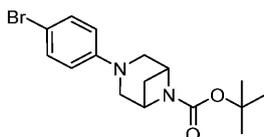
(1R,4R)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-бис-(2,2,2-трифторацетат).

Стадия 1: получение трет-бутил(1R,4R)-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-дизабицикло[2.2.1]-

гептан-2-карбоксилата. В раствор трет-бутилового эфира (1R, 4R)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1,26 ммоль) в DCE (6,31 мл) последовательно добавляли 6-метоксиникотинальдегид (346 мг, 2,52 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (802 мг, 3,78 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (20 мг, 5% выход). МС (apci) $m/z=320,2$ (M+H).

Стадия 2: получение (1R,4R)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-бис-(2,2,2-трифторацетата). В раствор трет-бутил(1R,4R)-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (20 мг, 0,063 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения в виде соли бис-трифторацетата (28 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=220,2$ (M+H).

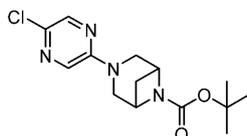
Интермедиаг R14.



трет-бутил-3-(4-бромфенил)-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

Через смесь 1-бром-4-йодбензола (0,500 г, 1,77 ммоль), трет-бутил-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (0,491 г, 2,47 ммоль), Cs_2CO_3 (тв) (1,15 г, 3,53 ммоль), CuI (16,8 мг, 0,0884 ммоль) и 2-изобутирилциклогексан-1-она (59,5 мг, 0,353 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) продували $\text{Ar}_{(г)}$ в течение 5 мин, затем перемешивали в течение 4 дней при температуре окружающей среды. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество CuI (16,8 мг, 0,0884 ммоль), затем продували $\text{Ar}_{(г)}$ в течение 5 мин и перемешивали при 35°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между насыщенным водным раствором хлорида натрия и МТВЕ. Органический слой отделяли и дополнительно промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и насыщенным NH_4Cl (вода.). Водные экстракты объединяли и еще раз экстрагировали МТВЭ. Экстракты МТВЭ объединяли, затем сушили над безводным MgSO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ в качестве элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (190 мг, выход 30%). МС (apci) $m/z=353,0$ (M+1); 355,1 (M+2), характер Br.

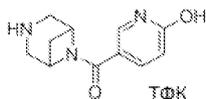
Интермедиаг R15.



трет-бутил-3-(5-хлорпирозин-2-ил)-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (266 мг, 1,34 ммоль), 2,5-дихлорпирозина (260 мг, 1,74 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (927 мг, 6,71 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C, затем в течение ночи при 85°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли водой и энергично перемешивали до тех пор, пока не исчезнет последующий экзотермический эффект. Водную смесь экстрагировали Et_2O , и двухфазную смесь фильтровали и разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ, и экстракты Et_2O и ДХМ объединяли. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10% EtOAc в ДХМ с 0,05% NH_4OH в качестве элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (286 мг, выход 69%). МС (apci) $m/z=311,0$ (M+1); 313,2 (M+2), характер Cl.

Интермедиаг R16.



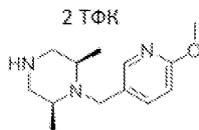
2,2,2-трифторацетат (3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-6-ил)(6-гидроксипиридин-3-ил)метанон.

Стадия 1: получение трет-бутил 6-(6-гидроксиникотиноил)-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата. Суспензию трет-бутил-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (0,363 г, 1,83 ммоль), 6-гидроксиникотиновой кислоты (0,382 г, 2,75 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,59 мл, 9,15 ммоль) и NATU (0,766 г, 2,01 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой. Полученную суспензию фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (250 мг, выход 43%).

Стадия 2: получение 2,2,2-трифторацетата (3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-6-ил)(6-гидроксипиридин-3-ил)метанона. В раствор трет-бутил 6-(6-гидроксиникотиноил)-3,6-

диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (стадия 1; 250 мг, 0,783 ммоль) в ДХМ (7,83 мл) добавляли ТФК (1,20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, предполагая количественный выход.

Интермедиат R17.

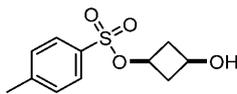


бис-(2,2,2-трифторацетат) (2R,6S)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,6-диметилпиперазин.

Стадия 1: получение трет-бутил(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата. В раствор трет-бутил(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,23 ммоль) в DCE (1,17 мл) последовательно добавляли 6-метоксиникотинальдегид (64 мг, 0,47 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (148 мг, 0,70 ммоль), затем перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя градиент 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-60% (2% $\text{NH}_4\text{OH}/20\%$ $\text{MeOH}/78\%$ ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (26 мг, выход 33%). МС (apci) $m/z=336,2$ (M+H).

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетат) (2S,6R)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,6-диметилпиперазина. Раствор трет-бутил(3S,5R)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (26 мг, 0,078 ммоль) растворяли в 1 мл ДХМ и добавляли ТФК (1 мл), затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (36 мг, выход 33%). МС (apci) $m/z=336,2$ (M+H).

Интермедиат R18.

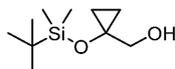


(1s,3s)-3-гидроксициклобутил-4-метилбензолсульфонат.

Раствор (1s,3s)-3-(тозилокси)циклобутилпивалата (3,5 г, 10,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали до -78°C , затем медленно добавляли DIBAL-H (25 мас.% в толуоле, 12,6 мл, 18,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Смесь гасили медленным добавлением $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ при -78°C , а затем давали нагреться до температуры окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении и твердые вещества промывали минимальным количеством МТВЕ. Полученный фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (30% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке соединения (1,54 г, выход 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,78 (д, 2H), 7,34 (д, 2H), 4,37-4,44 (м, 1H), 3,86-3,94 (м, 1H), 2,66-2,73 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,08-2,15 (м, 2H), 1,78 (д, 1H).

Интермедиат R19.



(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метанол.

Стадия 1: получение метил-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропан-1-карбоксилата. В раствор метил-1-гидрокси-1-циклопропанкарбоксилата (2,03 г, 17,5 ммоль) в ДМФА (35 мл) последовательно добавляли имидазол (1,19 г, 17,5 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,77 г, 18,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 60 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали Et_2O (2x). Органические экстракты промывали водой (3x) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x), затем сушили над безводным Na_2SO_4 (ТВ), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (3,45 г, 86% выход%).

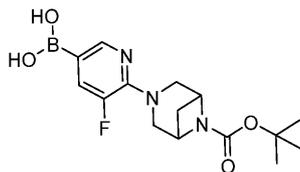
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,71 (с, 3H), 1,33-1,30 (м, 2H), 1,08-1,05 (м, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,14 (с, 6H).

Стадия 2: получение ((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метанола. Раствор метил-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропан-1-карбоксилата (стадия 1; 3,45 г, 15,0 ммоль) в ТГФ (150 мл) охлаждали до 0°C , затем медленно добавляли 25 мас.% DIBAL-H в толуоле (25,2 мл, 37,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Смесь охлаждали до 0°C и гасили, медленно добавляя водный 0,5 М тетрагидрат L(+)-гартрата натрия-калия (сегнетова соль; 50 мл). Погашенную смесь разбавляли Et_2O и перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении и твердые вещества промывали минимальным количеством Et_2O . Фильтрат промывали водой (1x) и солевым раствором (1x), затем сушили над безводным Na_2SO_4 (ТВ), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая

указанное в заголовке соединение (1,71 мг, выход 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,55-3,54 (д, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,79-0,76 (м, 2H), 0,60-0,57 (м, 2H), 0,12 (с, 6H).

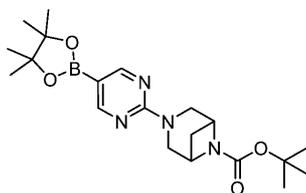
Интермедиат R20.



(6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-3-ил)борная кислота.

Раствор (5,6-дифторпиримидин-3-ил)борной кислоты (20 мг, 0,13 ммоль), трет-бутил 3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (50 мг, 0,25 ммоль) и K_2CO_3 (ТВ) (174 мг, 1,3 ммоль) в диоксане (629 мкл) перемешивали в течение 3 дней при 80°C . Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, количественный выход) достаточной чистоты для использования без дальнейшей очистки. МС (арси) $m/z=338,1$ (M+H).

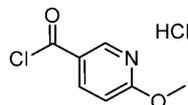
Интермедиат R21.



трет-бутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан 6-карбоновая кислота.

Смесь 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0,311 г, 1,39 ммоль), трет-бутил 3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (0,303 г, 1,53 ммоль) и DIEA (0,484 мл, 2,78 ммоль) в ДМФА (9,25 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. В реакционную смесь добавляли EtOAc и воду. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-90% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 12% выход).

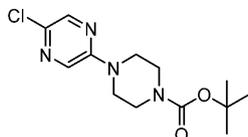
Интермедиат R22.



6-метоксиникотиноилхлорид гидрохлорид.

Суспензию 6-метоксиникотиновой кислоты (18 мг, 0,12 ммоль) в SOCl_2 (1 мл, 0,12 ммоль) перемешивали в течение 30 мин при 80°C . После охлаждения до температуры окружающей среды раствор упаривали при пониженном давлении, получая неочищенное указанное в заголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат R23.

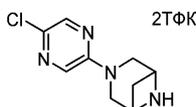


трет-бутил 4-(5-хлорпиперазин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор 2,5-дихлорпиперазина (1,03 г, 6,91 ммоль) в ДМСО (10 мл) последовательно добавляли K_2CO_3 (ТВ) (2,867 г, 20,74 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,288 г, 6,914 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 75°C . После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (20 мл). После разделения фаз, органические экстракты упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,928 г, выход 93%). МС (арси) $m/z=199,1$ (M-Вос%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,07 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 3,56 (с, 8H), 1,48 (с, 9H).

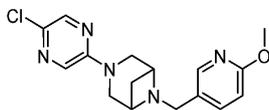
Интермедиат R24.



3-(5-хлорпиразин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-бис-(2,2,2-трифторацетат).

В смесь трет-бутил-3-(5-хлорпиразин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат R15; 300 мг, 0,965 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли ТФК (3,0 мл, 39 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли Et₂O (20 мл). Полученную суспензию фильтровали и выделенные твердые вещества сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (284 мг, выход 67%). МС (apci) m/z=211,1 (M+H).

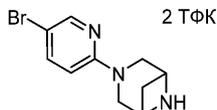
Интермедиат R25.



3-(5-хлорпиразин-2-ил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан.

В раствор 3-(5-хлорпиразин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-бис-(2,2,2-трифторацетата) (интермедиат R24; 284 мг, 0,647 ммоль) в ДХМ (6,47 мл) добавляли 6-метоксиникотинальдегид (266 мг, 1,94 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (686 мг, 3,24 ммоль), затем перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили насыщенным NH₄Cl(водн.). После разделения фаз в PS-фритте с ДХМ, органические экстракты упаривали при пониженном давлении, получая неочищенное указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, предполагая количественный выход. МС (apci) m/z=298,1 (M-Cl).

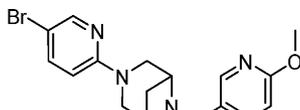
Интермедиат R26.



3-(5-бромпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-бис-(2,2,2-трифторацетат).

В смесь трет-бутил-3-(5-бромпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (интермедиат R4, стадия 1, способ 1; 470 мг, 1,3 ммоль), в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (2,0 мл, 26,1 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (478 мг, выход 75%). МС (apci) m/z=256,0 (M+H).

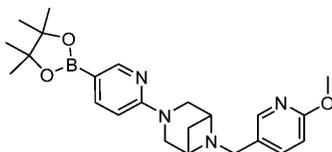
Интермедиат R27.



3-(5-бромпиридин-2-ил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан.

В смесь 3-(5-бромпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-бис-(2,2,2-трифторацетата) (интермедиат R26; 478 мг, 1,3 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (267 мг, 1,95 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли NaBH(AcO)₃ (551 мг, 2,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, перед введением ТЕА (544 мкл, 3,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь гасили насыщенным NaHCO₃(водн.), а затем двухфазную смесь экстрагировали ДХМ. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-5% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (163 мг, выход 33%). МС (apci) m/z=377,1 (M+H).

Интермедиат R28.

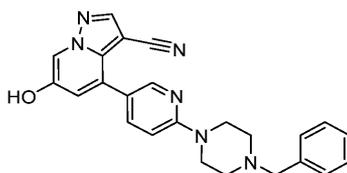


6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан.

Через смесь 3-(5-бромпиридин-2-ил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (интермедиат R27; 150 мг, 0,400), бис-(пинаколато)дибора (305 мг, 1,20 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (32,6 мг, 0,0400 ммоль) и KOAc (118 мг, 1,20 ммоль) в диоксане (4,00 мл) продували Ar(г), затем перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 50-100% смесь изомеров гексана: EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (118 мг, выход 70%). МС (apci) m/z=341,2 (соответствующая бороиновая кислота M+H).

Получение синтетических примеров.

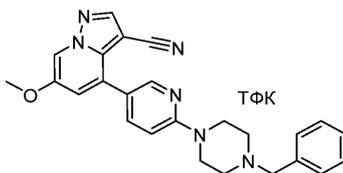
Пример 1.



4-(6-(бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В сосуде высокого давления, 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (интермедиат P1; 0,25 г, 1,05 ммоль), 1-бензил-4-(5-(4,4,5)-5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин (интермедиат R1; 0,478 г, 1,26 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,121 г, 0,105 ммоль) суспендировали в 2 М Na₂CO_{3(водн.)} (2,63 мл, 5,25 ммоль) и 1,4-диоксане (2 мл). Через полученную смесь продували N_{2(г)}. Сосуд герметично закрывали и смесь перемешивали в течение 5 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли воду (10 мл). Полученную двухфазную смесь экстрагировали несколькими порциями ДХМ во фритте PS. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении, а затем очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение в виде ТФК соли. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO_{3(водн.)}. Полученные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (262,5 мг, выход 61%). МС (apci) m/z=411,2 (M+H).

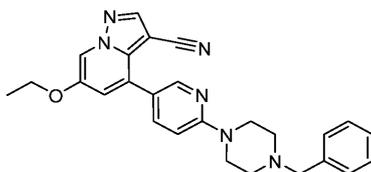
Пример 2.



4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат.

В раствор гидрохлорида 6-метокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P2; 25 мг, 0,075 ммоль) в DMA (750 мкл) добавляли TEA (78 мкл, 0,45 ммоль) и (бромметил)бензол (18 мкл, 0,15 ммоль), и оставляли перемешиваться в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{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 в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (11,9 мг, 37% выход). МС (apci) m/z=425,2 (M+H).

Пример 3.



4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 1; 30 мг, 0,0731 ммоль) в ДМФА (500 мкл) добавляли последовательно K₂CO_{3(тв)} (20,2 мг, 0,146 ммоль) и бромэтаном (10,9 мкл, 0,146 ммоль), а затем перемешивали 16 ч при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (10-100% ACN/H₂O в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (11,0 мг, выход 34%). МС (apci) m/z=439,2 (M+H).

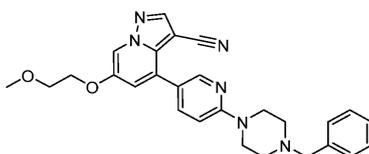
Соединения в табл. А были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 3, с заменой бромэтана на соответствующий алкилгалогенид. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. Каждое из названных соединений выделяли очищенным после обращенно-фазовой хроматографии C18 с использованием подходящего градиента. В случае, где отмечено (*), стойкие окрашенные примеси удаляли путем последовательного растворения в ДХМ, обработкой активированным углем, фильтрованием через Celite® и упариванием при пониженном давлении.

Таблица А

№ Прим ера	Структура	Химическое название	МС (арсі) m/z
4		4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	453,2 (M+H)
5		4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	495,2 (M+H)
6		4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-этоксизетокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	483,2 (M+H)
7		4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-изопропоксизетокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	497,2 (M+H)
8		4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(трифторметокси)этоксиди)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	523,2 (M+H)
9		4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-метоксипропоксиди)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	483,2 (M+H)

10		4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	495,2 (M+H)
11		4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	509,2 (M+H)

Пример 12.

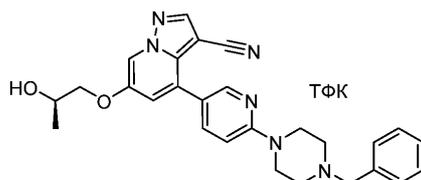


4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 1; 32,3 мг, 0,0787 ммоль) в ДМФА (800 мкл) добавляли последовательно K_2CO_3 (тв) (21,8 мг, 0,157 ммоль) и 2-бромэтилметиловый эфир (14,8 мкл, 0,157 ммоль), а затем перемешивали 16 ч при 50°C.

После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, и насыщенным 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% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $NaHCO_3$ (водн.). Полученные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (19,3 мг, выход 52%). МС (apci) $m/z=469,2$ (M+H).

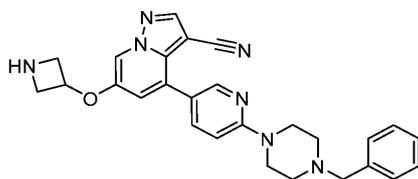
Пример 13.



2,2,2-трифторацетат (R)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор гидрохлорида (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P28); 6 мг, 0,0145 ммоль) в DCE (145 мкл)/MeOH (5 капель) добавляли последовательно бензальдегид (3,07 мг, 0,0289 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (12,3 мг, 0,0578 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, а затем очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК (7,5 мг, выход 89%). МС (apci) $m/z=468,9$ (M+H).

Пример 14.

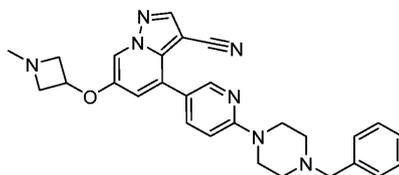


6-(азетидин-3-илокси)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил-3-((4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата. В раствор 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 1; 27,8 мг, 0,0678 ммоль) в ДМФА (1,4 мл) добавляли K_2CO_3 (тв) (468 мг, 0,339 ммоль) и 1-Вос-3-йодазетидин (38,3 мг, 0,135 ммоль), а затем перемешивали в течение 16 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. Очистка хроматографией на силикагеле (0-30% ДХМ-МеОН с 2% NH_4OH в качестве градиента элюента) давала указанное в заголовке соединения, которое переносили непосредственно на стадию 2. МС (apci) $m/z=566,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 6-(азетидин-3-илокси)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил 3-((4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата в 1:1 ДХМ:ТФК (2 мл) перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $NaHCO_3$ (водн.). Полученные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16,9 мг, выход 54%). МС (apci) $m/z=466,2$ (M+H).

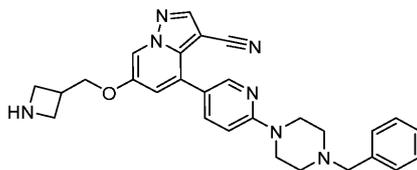
Пример 15.



4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(азетидин-3-илокси)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 14; 12,4 мг (0,0266 ммоль) в муравьиной кислоте (401,9 мкл) добавляли формальдегид (200,1 мкл, 2,664 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C, затем вводили дополнительное количество формальдегида (200,1 мкл, 2,664 ммоль) и муравьиную кислоту (200 мкл). Смесь перемешивали в течение 60 ч при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $NaHCO_3$ (водн.). Полученные органические экстракты отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,7 мг, выход 47%). МС (apci) $m/z=480,2$ (M+H).

Пример 16.



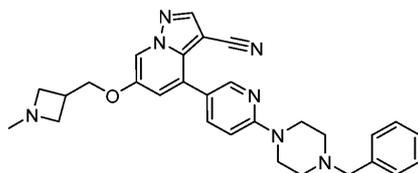
6-(азетидин-3-илметокси)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил-3-(((4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата. В холодный (0°C) раствор PPh_3 (77 мг, 0,29 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (2,0 мл) добавляли DIAD (58 мкл, 0,29 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при 0°C. В полученную смесь при 0°C добавляли раствор (4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 1; 60 мг, 0,15 ммоль) и 1-Вос-азетидин-3-ил метанола (55 мг, 0,29 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (4,0 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $NaHCO_3$ (водн.). Полученные органические экстракты отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 33% выход). МС (apci) $m/z=580,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 6-(азетидин-3-илметокси)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-

ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 3-(((4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, а затем очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Полученные органические экстракты отделяли, сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв.})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (43 мг, выход 62%). МС (арси) $m/z=480,2$ (M+H).

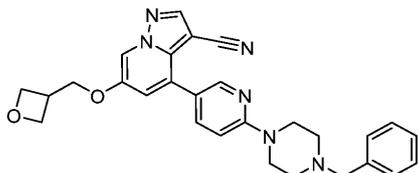
Пример 17.



4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(азетидин-3-илметокси)-4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 16; 22 мг, 0,046 ммоль) в муравьиной кислоте (3,46 мкл) добавляли формальдегид (1,28 мкл, 45,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 дней при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Полученные органические экстракты объединяли, сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв.})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с последующей хроматографией на силикагеле (10-40% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3 мг, 13% выход). МС (арси) $m/z=494,2$ (M+H).

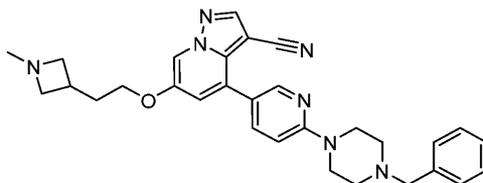
Пример 18.



4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(оксетан-3-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В холодный (0°C) раствор PPh_3 (51 мг, 0,19 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (2,0 мл) добавляли DIAD (38 мкл, 0,19 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при 0°C. В полученную смесь при 0°C добавляли раствор (4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 1; 40 мг, 0,097 ммоль) и оксетан-3-илметанол (17 мг, 0,19 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Полученные органические экстракты объединяли, сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв.})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (28 мг, выход 60%). МС (арси) $m/z=481,2$ (M+H).

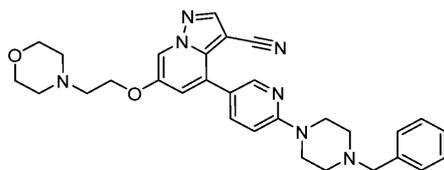
Пример 19.



4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(1-метилазетидин-3-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику, аналогичную описанной в примере 18, заменяя оксетан-3-илметанол на 2-(1-метилазетидин-3-ил)этанол. После хроматографической очистки (10-30% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) указанное в заголовке соединение выделяли чистым (16 мг, 32% выход). МС (арси) $m/z=508,3$ (M+H).

Пример 20.

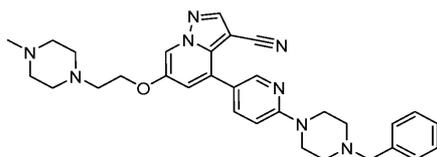


4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 1; 28,2 мг, 0,0687 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) добавляли гидрохлорид 4-(2-хлорэтил)морфолина (25,6 мг, 0,137 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (47,5 мг, 0,344 ммоль), затем перемешивали 16 ч при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. 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. Очистка полученного неочищенного продукта посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) давала очищенное указанное в заголовке соединение в виде соли ТФК. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенный $NaHCO_3$ (водн.) Полученные органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (19,9 мг, выход 55%). МС (apci) m/z=524,2 (M+H).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,70-8,69 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,32-8,31 (д, 1H), 7,78-7,75 (дд, 1H), 7,35-7,25 (м, 6H), 6,93-6,91 (д, 1H), 4,23-4,20 (т, 2H), 3,60-3,56 (м, 8H), 3,53 (с, 2H), 2,74-2,71 (т, 2H), 2,50-2,47 (м, 8H).

Пример 21.

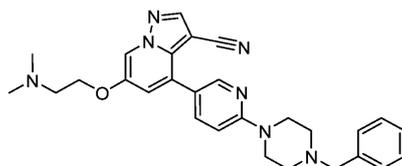


4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В холодный (0°C) раствор PPh_3 (32,6 мг, 0,124 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (1,0 мл) добавляли DIAD (24,5 мкл, 0,124 ммоль), и перемешивали в течение 15 мин при температуре 0°C. В полученную смесь при 0°C добавляли раствор (4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-гидроксипирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 1; 34,0 мг, 0,0828 ммоль) и 1-(N-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин (14,3 мг, 0,0994 ммоль) в 1:1 ДХМ:ТГФ (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, а затем упаривали при пониженном давлении. Очистка неочищенного остатка посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) дает очищенное, указанное в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль превращали в свободное основание, распределяя между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $NaHCO_3$ (водн.). Полученные органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20,1 мг, выход 45%). МС (apci) m/z=537,2 (M+H).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,70-8,69 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,32-8,31 (д, 1H), 7,78-7,75 (дд, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,35-7,25 (м, 5H), 6,93-6,91 (д, 1H), 4,21-4,18 (т, 2H), 3,60-3,57 (м, 4H), 3,53 (с, 2H), 3,18-3,13 (кв, 2H), 2,73-2,70 (т, 2H), 2,50-2,47 (м, 8H), 2,13 (с, 3H), 1,32-1,28 (т, 2H).

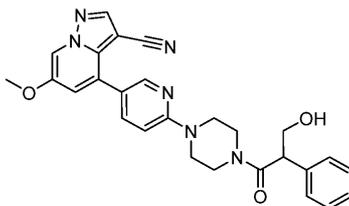
Пример 22.



4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(диметиламино)этокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединения получали, используя методику, аналогичную описанной в примере 21, заменяя 1-(N-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин на N,N-диметиламиноламин. После того как соль была превращена в свободное основание, была проведена дополнительная очистка хроматографией на силикагеле (1-30% ДХМ-MeOH с 2% NH_4OH в качестве градиента элюента) для выделения очищенного указанного в заголовке соединения (12,2 мг, выход 37%). МС (apci) m/z=482,2 (M+H).

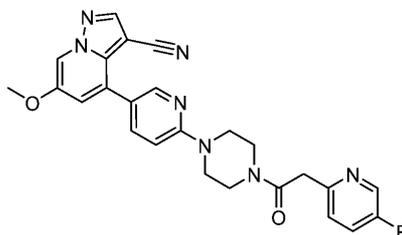
Пример 23.



4-(6-(4-(3-гидрокси-2-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор гидрохлорида 6-метокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P2; 25 мг, 0,0748 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (78,1 мкл, 0,449 ммоль), 3-гидрокси-2-фенилпропановую кислоту (24,8 мг, 0,150 ммоль) и HATU (33 мг, 0,086 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(ТВ)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Очистка неочищенного остатка посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (0-75% ACN/вода в качестве градиента элюента) давала очищенное указанное в заголовке соединение (15,7 мг, выход 41%). МС (арси) m/z=483,2 (M+H).

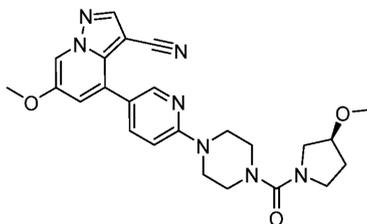
Пример 24.



4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (17 мг, выход 45%) получали и очищали, используя методику, аналогичную процедуре, описанной в примере 23, заменяя 3-гидрокси-2-фенилпропановую кислоту на 2-(5-фторпиридин-2-ил)уксусную кислоту, и используя 6 экв. DIEA вместо 5 экв. МС (арси) m/z=472,2 (M+H).

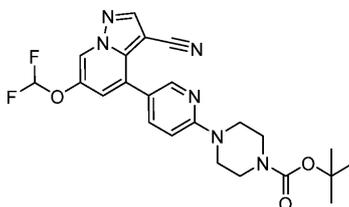
Пример 25.



(S)-6-метокси-4-(6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В перемешанный раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P1, стадия 6, часть В; 20 мг, 0,079 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли (S)-(6-(4-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бориновой кислоты (интермедиат R2; 40 мг, 0,12 ммоль) и 2 М K₂CO_{3(водн.)} (79 мкл, 0,16 ммоль), а затем продували N_{2(г)} в течение 5 мин. К смеси добавляли X-Phos (7,6 мг, 0,016 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (3,6 мг, 0,0040 ммоль), затем снова продували N_{2(г)} в течение 5 мин. Полученную дегазированную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(ТВ)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Очистка неочищенного остатка хроматографией на силикагеле (0-50%, 20% MeOH/ДХМ в EtOAc в качестве градиента элюента) давала очищенное указанное в заголовке соединение (22 мг, выход 58%). МС (арси) m/z=462,2 (M+H).

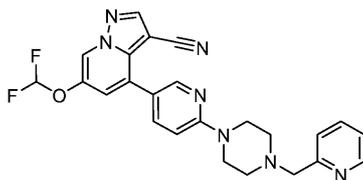
Пример 26.



трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(дифторметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В сосуде высокого давления, раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 150 мг, 0,357 ммоль) в ACN (2 мл) и 30 мас.% KOH_(водн.) (1,78 мл, 0,357 ммоль) охлаждали до -78°C, затем в него добавляли 2-хлор-2,2-дифтор-1-фенилэтанон (262,9 мкл, 1,784 ммоль) перед герметизацией сосуда. Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 1 ч, а затем перемешивали в течение 4 ч при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и полученную эмульсию фильтровали через стеклянный фильтр. После отделения от эмульсии органические экстракты сушили над безводным MgSO_{4(ТВ)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-75% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (58 мг, 35% выход). MS (apci) m/z=471,1 (M+H).

Пример 27.



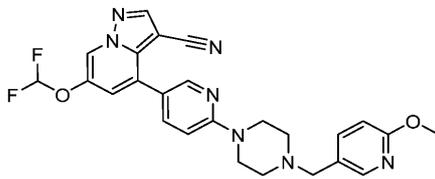
6-(дифторметокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение дигидрохлорида 6-(дифторметокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(дифторметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 27, 57 мг, 0,121 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 5-6 М HCl в изо-PrOH (4 мл, 20,0 ммоль), затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (51,2 мг, выход 95%). MS (apci) m/z=371,1 (M+H).

Стадия 2: получение 6-(дифторметокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор дигидрохлорида 6-(дифторметокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила из предыдущей стадии (15 мг, 0,034 ммоль) в DCE (1,3 мл) добавляли последовательно пиколинальдегид (6,5 мкл, 0,068 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (22 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 17 ч при температуре окружающей среды, а затем гасили MeOH (0,5 мл). Погашенную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (14,0 мг, выход 90%). MS (apci) m/z=462,1 (M+H).

¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

Пример 28.

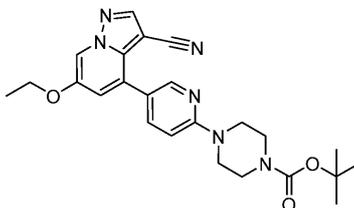


6-(дифторметокси)-4-(6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (12,5 мг, выход 75%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 27, заменяя пиколинальдегид на 6-метоксиникотинальдегид. MS (apci) m/z=492,2 (M+H).

¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

Пример 29.

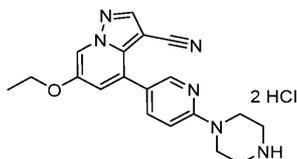


трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-

карбоксилат.

В смесь трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 400 мг, 0,951 ммоль) в ДМФА (10 мл) последовательно добавляли K_2CO_3 (ТВ) (263 мг, 1,90 ммоль) и бромэтан (142 мкл, 1,90 ммоль), затем перемешивали в течение 19 ч при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-90% АСН/вода в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (289 мг, выход 68%). МС (арси) $m/z=449,2$ (M+H).

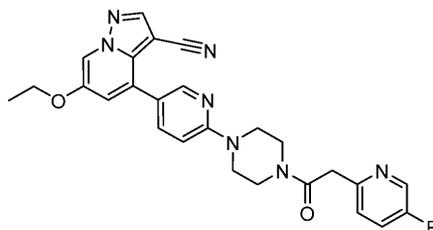
Пример 30.



6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил дигидрохлорид.

В раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 29; 148 мг, 0,330 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли 5-6 М HCl в изопропанол (4 мл, 20,0 ммоль), а затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, добавляли Et_2O (3×10 мл) и еще раз упаривали с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (116 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=349,1$ (M+H).

Пример 31.

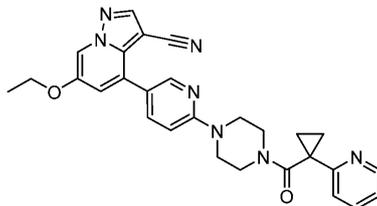


6-этокси-4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 30; 30 мг, 0,086 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (0,030 мл, 0,17 ммоль), 2-(5-фторпиридин-2-ил)уксусную кислоту (16 мг, 0,10 ммоль) и NATU (33 мг, 0,086 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% 20% MeOH/ДХМ с 2% NH_4OH в ДХМ в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, упаривали при пониженном давлении, а затем растирали с $EtOH$ (1,5 мл) и водой (1,5 мл). Полученный белый осадок собирали фильтрацией с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3,2 мг, выход 8%). МС (арси) $m/z=486,2$ (M+H).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,38 (т, 1H, $J=1,6$ Гц), 8,31 (д, 1H, $J=2,0$), 8,17 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,71 (дд, 1H, $J=6,3, 2,7$ Гц), 7,37 (дд, 2H, $J=4,3, 1,6$ Гц), 7,06 (д, 1H, $J=2,0$), 6,73 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 4,07 (кв, 2H, $J=7,0$ Гц), 3,95 (с, 2H), 3,78-3,74 (м, 4H), 3,63-3,57 (м, 4H), 1,48 (т, 3H, $J=6,7$ Гц).

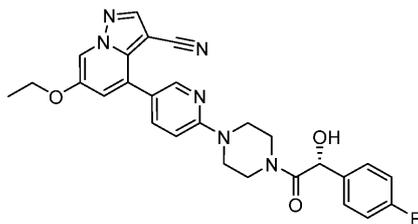
Пример 32.



6-этокси-4-(6-(4-(1-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (14,9 мг, 35% выход) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 31, заменяя 2-(5-фторпиридин-2-ил)уксусную кислоту на 1-(пиридин-2-ил)циклопропанкарбоновую кислоту. МС (арси) $m/z=494,2$ (M+H).

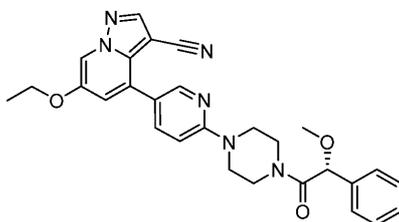
Пример 33.



(R)-6-этокси-4-(6-(4-(2-(4-фторфенил)-2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику, аналогичную описанной в примере 31, заменяя 2-(5-фторпиридин-2-ил)уксусную кислоту на (R)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиуксусную кислоту. Дополнительные изменения в процедуре включали увеличение количества используемого DIEA (5 экв.) и сокращение продолжительности реакции до 1 ч. После хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем EtOAc с 10% MeOH в качестве элюентов) выделяли очищенное указанное в заголовке соединение (17 мг, выход 62%). МС (арси) $m/z=501,2$ (M+H).

Пример 34.

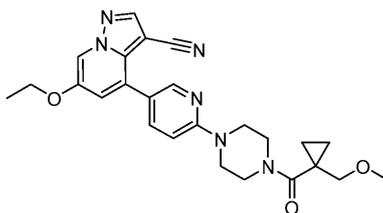


(R)-6-этокси-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорид 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 30; 30 мг, 0,086 ммоль) в ДХМ (1,72 мл) добавляли DIEA (60 мкл, 0,344 ммоль), (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту (17,2 мг, 0,103 ммоль) и НАТУ (39,3 мг, 0,103 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19,9 мг, выход 47%). МС (арси) $m/z=497,2$ (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,27 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 8,23 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,74 (дд, 1H, $J=9,0, 2,7$ Гц), 7,46-7,34 (м, 5H), 7,14 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 6,80 (д, 1H, $J=9,0$), 5,12 (с, 1H), 4,10 (кв, 2H, $J=7,0$ Гц), 3,88-3,52 (м, 6H), 3,50 (с, 3H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,32-3,20 (м, 1H), 1,50 (т, 3H, $J=6,65$ Гц).

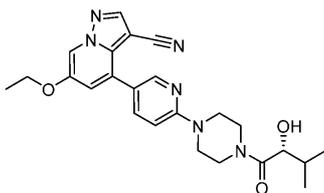
Пример 35.



6-этокси-4-(6-(4-(1-(метоксиметил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь дигидрохлорид 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 30; 10,8 мг, 0,0827 ммоль), 1-(метоксиметил)циклопропанкарбоновой кислоты (10,8 мг, 0,0827 ммоль), DIEA (24,0 мкл, 0,138 ммоль) и НАТУ (26,2 мг, 0,0689 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали в течение ночи 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) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль распределяли между насыщенным NaHCO_3 (водн.) (2 мл) и EtOAc (3 мл). Водные экстракты промывали дополнительным количеством EtOAc. EtOAc-экстракты объединяли и упаривали при пониженном давлении. Очистка полученного неочищенного продукта хроматографией на силикагеле (0-100% ацетона в ДХМ в качестве градиента элюента) дала указанное в заголовке соединение (6,1 мг, 19% выход). МС (арси) $m/z=461,2$ (M+H).

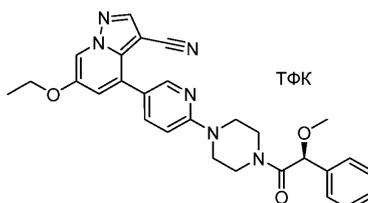
Пример 36.



(R)-6-этоксид-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Используя методику, аналогичную описанной в примере 35, заменяя 1-(метоксиметил)циклопропанкарбоновую кислоту на (R)-2-гидрокси-3-метилбутановую кислоту и используя 4 экв. DIEA, выделяли указанное в заголовке соединение (10,8 мг, 28% выход). МС (арси) $m/z=448,9$ (M+H).

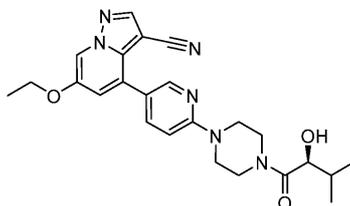
Пример 37.



2,2,2-трифторацетат (S)-6-этоксид-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 6-этоксид-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 30; 30 мг, 0,0861 ммоль) в ДХМ (1,72 мл) добавляли (S)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту (17,2 мг, 0,103 ммоль), НАТУ (39,3 мг, 0,103 ммоль) и DIEA (60,0 мкл, 0,344 ммоль). Полученную смесь перемешивали 16 ч 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) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13,9 мг, выход 32,5%). МС (арси) $m/z=497,2$ (M+H).

Пример 38.

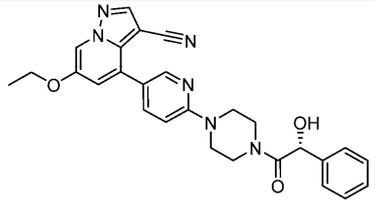
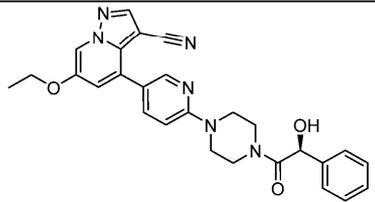


(S)-6-этоксид-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 6-этоксид-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 30; 10,8 мг, 0,0827 ммоль) в ДХМ (1,72 мл) добавляли (S)-2-гидрокси-3-метилбутановую кислоту (12,2 мг, 0,103 ммоль), НАТУ (39,3 мг, 0,103 ммоль) и DIEA (60,0 мкл, 0,344 ммоль) перемешивали в течение 16 ч 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) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль нейтрализовали насыщенным NaHCO_3 (водн.) и экстрагировали EtOAc (3 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (13,6 мг, 35% выход). МС (арси) $m/z=448,9$ (M+H).

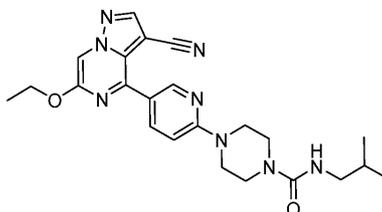
Соединения в табл. В были получены и очищены, и соли были преобразованы в свободное основание (за исключением случаев, помеченных *) с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 38, с заменой (S)-2-гидрокси-3-метилбутановой кислоты соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно.

Таблица В

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арсi) m/z
39		(R)-6-этокси-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	482,8 (M+H)
40		(S)-6-этокси-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	482,8 (M+H)

* свободное основание было получено путем растворения соли ТФК в MeOH и фильтрованием через фильтр Agilent PL-HCO₃ PM SPE.

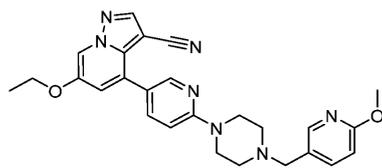
Пример 41.



4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиперазин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоновая кислота.

В раствор дигидрохлорида 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 30; 10,8 мг, 0,0827 ммоль) в безводном DMA (1 мл) добавляли DIEA (45,1 мкл, 0,258 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 0,5 ч при температуре окружающей среды. К смеси добавляли по каплям 1-изоцианато-2-метилпропаном (8,54 мг, 0,0861 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем гасили водой. Полученный белый осадок собирают фильтрованием, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ацетон в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (14,8 мг, выход 38%). МС (арсi) m/z=447,9 (M+H).

Пример 42.

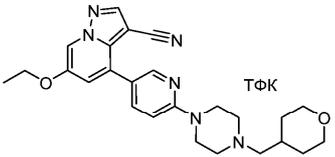
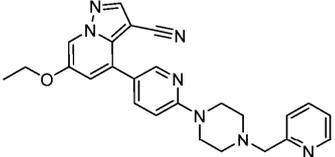
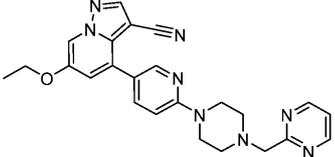


6-этокси-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

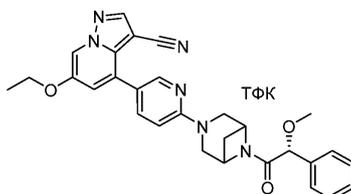
В раствор 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 30; 30 мг, 0,086 ммоль) в DCE (861 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (24 мг, 0,17 ммоль) и NaBH(АсО)₃ (55 мг, 0,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ацетон в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 57%). МС (арсi) m/z=469,8 (M+H).

Соединения в табл. С были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 42, с заменой 6-метоксиникотинальдегида соответствующим альдегидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. Каждое соединение выделяли очищенным после хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента. Некоторые хроматографические условия привели к выделению соли ТФК указанного в заголовке соединения. В случае, где отмечено (*), дополнительная нейтрализация с использованием фильтра Agilent PL-HCO₃ MP SPE была необходима для выделения не содержащего соли указанного в заголовке соединения.

Таблица С

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
43		2,2,2-трифторацетат 6-этокси-4-(6-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	447,2 (M+H)
44		6-этокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	440,2 (M+H)
45		6-этокси-4-(6-(4-(пиримидин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	441,2 (M+H)

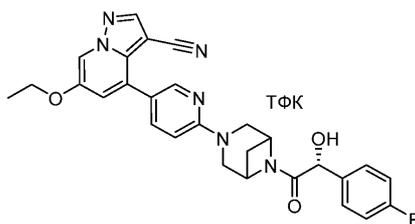
Пример 46.



6-этокси-4-(6-(6-((R)-2-метокси-2-фенилацетил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, 2,2,2-трифторацетат.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P7; 17,2 мг, 0,0477 ммоль) в ДХМ (954 мкл) добавляли (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту (9,52 мг, 0,0573 ммоль), НАТУ (21,8 мг, 0,0573 ммоль) и DIEA (33,3 мкл, 0,191 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента), а затем 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 лиофилизировали в течение ночи, получая указанное в заголовке соединение (16,1 мг, выход 66%). МС (арси) m/z=509,2 (M+H).

Пример 47.

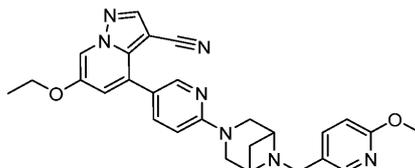


2,2,2-трифторацетат 6-этокси-4-(6-(6-((R)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиацетил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P7; 17,2 мг, 0,0477 ммоль) в ДХМ (954 мкл) добавляли (R)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиуксусную кислоту (9,74 мг, 0,0573 ммоль), НАТУ (21,8 мг, 0,0573 ммоль) и DIEA (33,3 мкл, 0,191 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента), а затем 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 лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (8,8 мг, 36% выход). МС (арси) m/z=513,2 (M+H).

Пример 48.



6-этокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P7; 34 мг, 0,094 ммоль) в DCE (472 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (26 мг, 0,19 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (60 мг, 0,28 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 22%). МС (apci) $m/z=482,2$ (M+H).

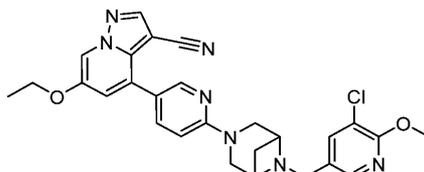
Соединения в табл. D получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 48, с заменой 6-метоксиникотинальдегида соответствующим альдегидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. Каждое соединение выделяли очищенным после хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента. Некоторые хроматографические условия привели к выделению соли ТФК указанного в заголовке соединения. В случае, где отмечено (*), дополнительная нейтрализация с использованием фильтра Agilent PL- HCO_3 MP SPE была необходима для выделения не содержащего соли указанного в заголовке соединения.

Таблица D

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
49		4-(6-(6-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	486,2 (M+H)
50		6-этокси-4-(6-(6-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	470,2 (M+H)
51		6-этокси-4-(6-(6-(пиридин-3-илметил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	452,2 (M+H)
52		6-этокси-4-(6-(6-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	466,2 (M+H)
53		6-этокси-4-(6-(6-((5-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	466,2 (M+H)
54		6-этокси-4-(6-(6-((2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	466,2 (M+H)

55		4-(6-(6-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	486,2 (M+H)
56		6-этокси-4-(6-(6-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	482,2 (M+H)
57		6-этокси-4-(6-(6-(пиридин-2-илметил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	452,2 (M+H)
58		4-(6-(6-((2,6-диметилпиридин-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	480,2 (M+H)
59		6-этокси-4-(6-(6-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	470,2 (M+H)
60		6-этокси-4-(6-(6-((4-метоксипиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	482,2 (M+H)
61		6-этокси-4-(6-(6-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	466,2 (M+H)
62		6-этокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	482,2 (M+H)

Пример 63.

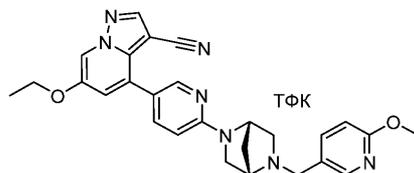


4-(6-(6-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P7; 30 мг, 0,0692 ммоль) в ДХМ (692 мкл) добавляли DIEA (30,1 мкл, 0,173 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре в реакционную смесь последовательно добавляли 5-хлор-6-метоксиникотинальдегид (13,1 мг, 0,0762 ммоль) и NaBH(АсО)₃ (29,3 мг, 0,138 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную суспензию разбавляли ДХМ, а затем добавляли по каплям MeOH до образования гомогенного раствора. После упаривания охлажденной смеси при пониженном давлении

остаток очищали хроматографией на силикагеле (сначала смесь изомеров гексана, а затем 0-10% MeOH в ДХМ с 2% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19,8 мг, 55% выход. MS (apci) m/z=516,2 (M+H)).

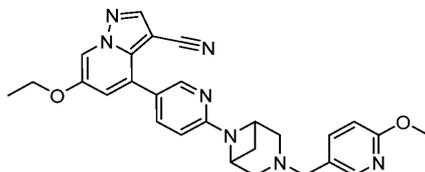
Пример 64.



2,2,2-трифторацетат 6-этокси-4-(6-((1S,4S)-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат R6; 20 мг, 0,071 ммоль), дигидрохлорида (1S,4S)-2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (интермедиат R5; 62 мг, 0,21 ммоль) и K₂CO_{3(ТВ)} (49 мг, 0,35 ммоль) в ДМСО (709 мкл) перемешивали 3 дня при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли MeOH, 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 (32 мг, выход 76%). MS (apci) m/z=482,2 (M+H).

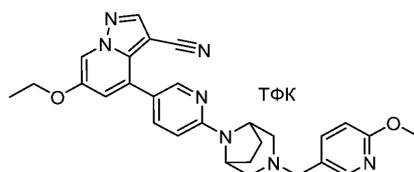
Пример 65.



6-этокси-4-(6-(3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат R6; 20 мг, 0,071 ммоль), дигидрохлорида 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (интермедиат R6; 23 мг, 0,078 ммоль) и K₂CO_{3(ТВ)} (49 мг, 0,35 ммоль) в ДМСО (709 мкл) перемешивали 3 ч при 110°C. Добавляли дополнительное количество 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан дигидрохлорида (37 мг, 0,127 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при 110°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь 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 растворяли в MeOH и фильтровали через колонку Agilent PL-HCO₃ MP SPE для нейтрализации, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 29%). MS (apci) m/z=482,2 (M+H).

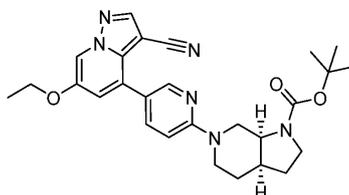
Пример 66.



2,2,2-трифторацетат 6-этокси-4-(6-(3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат R6; 20 мг, 0,071 ммоль), 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан гидрохлорида (интермедиат R7; 57 мг, 0,21 ммоль) и K₂CO_{3(ТВ)} (49 мг, 0,35 ммоль) в ДМСО (709 мкл) перемешивали при 80°C и завершение реакции контролировали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем 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 (1,0 мг, 3% выход). MS (apci) m/z=496,3 (M+H).

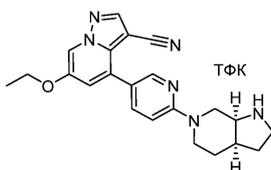
Пример 67.



трет-бутил(3aR,7aS)-6-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)октагидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбоксилат.

В суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P6; 60 мг, 0,213 ммоль) в ДМСО (500 мкл) добавляли трет-бутил(3aR,7aS)-октагидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбоксилат (96,2 мг, 0,425 ммоль) и K_2CO_3 (ТВ) (120 мг, 0,85 ммоль) и перемешивали в течение 10 ч при 90°C. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили 1:1 NH_4OH /водой. Погашенную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (ТВ), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (20-90% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (77,1 мг, выход 74%). МС (apci) $m/z=489,2$ (M+H).

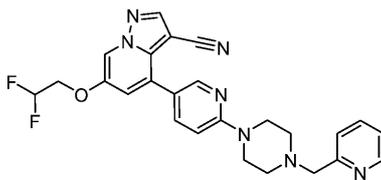
Пример 68.



6-этокси-4-(6-((3aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло[2,3-c]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (соль ТФК).

В раствор трет-бутил(3aR,7aS)-6-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)октагидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбоксилата (пример 67; 77,1 мг, 0,158 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФК (120,8 л, 1,58 ммоль) перемешивали в течение 5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли MeOH (1 мл) и 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 (51,4 мг, выход 84%). МС (apci) $m/z=389,2$ (M+H).

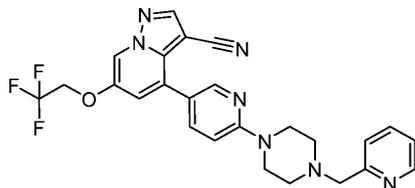
Пример 69.



6-(2,2-дифторэтокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P8; 23,8) мг (0,0619 ммоль) в DCE (619 мкл) добавляли последовательно пиколинальдегид (11,7 мкл, 0,124 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (39,4 мг, 0,186 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ацетон в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (15,0 мг, выход 51%). МС (apci) $m/z=476,2$ (M+H).

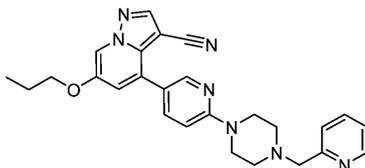
Пример 70.



4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P9); 24 мг, 0,060 ммоль) в DCE (619 мкл) добавляли последовательно пиколинальдегид (11,4 мкл, 0,119 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (37,494 мг, 0,1789 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ацетон в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (14,6 мг, выход 50%). МС (apci) $m/z=494,2$ (M+H).

Пример 71.



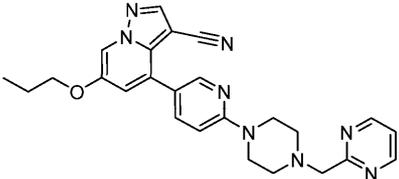
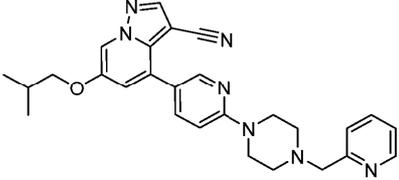
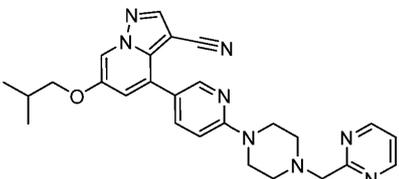
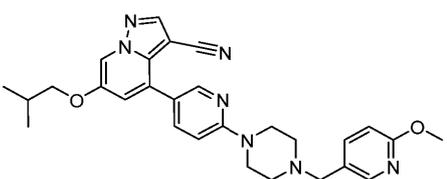
6-пропокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

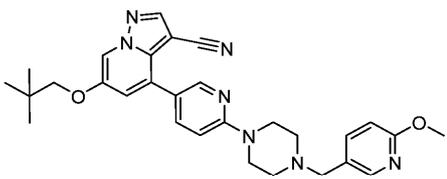
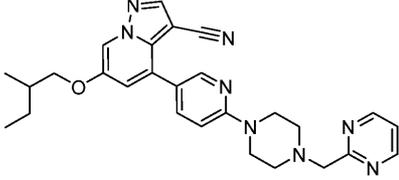
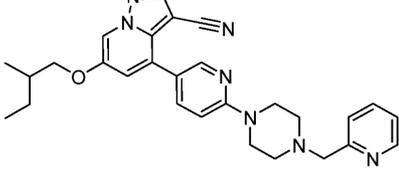
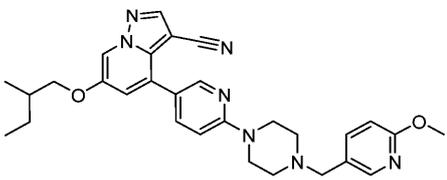
В раствор 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-пропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P10; 26 мг, 0,072 ммоль) в DCE (717 мкл) последовательно добавляли пиколинальдегид (6,9 мкл, 0,072 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (45,6 мг, 0,215 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (23,5 мг, выход 72%). МС (apci) $m/z=454,2$ (M+H).

Соединения в табл. Е получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 71, с заменой пиколинальдегида соответствующим альдегидом и/или обработкой промежуточного соединения P10 соответствующим промежуточным соединением из табл. АА. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. Каждое соединение выделяли очищенным после хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента. Некоторые хроматографические условия привели к выделению соли ТФК указанного в заголовке соединения. В случае, где отмечено (*), дополнительная нейтрализация соли ТФК осуществлялась путем растворения соли в ДХМ, а затем последовательной экстракцией раствора насыщенным NaHCO_3 (водн.) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушки объединенных органических экстрактов над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтрованием и упариванием при пониженном давлении для выделения свободного основания указанного в заголовке соединения.

Таблица Е

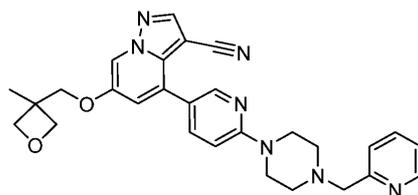
№ При мера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
72		4-(6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-пропоксипиразо	484,2 (M+H)

		ло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	
73		6-пропокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	455,2 (M+H)
74		6-изобутокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	468,2 (M+H)
75		6-изобутокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	469,2 (M+H)
76		6-изобутокси-4-(6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	498,2 (M+H)

77		4-(6-(4-((6-метокси-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(неопентилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	512,3 (M+H)
78		6-(2-метилбутоксид)-4-(6-(4-(пиримидин-2-ил)-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	483,3 (M+H)
79		6-(2-метилбутоксид)-4-(6-(4-(пиридин-2-ил)-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	482,3 (M+H)
80		4-(6-(4-((6-метокси-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метилбутоксид)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	512,3 (M+H)

81		6-(2-этилбутоксид)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	496,3 (M+H)
82		6-(2-этилбутоксид)-4-(6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	526,3 (M+H)
83		6-(циклобутилметокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	480,2 (M+H)
84		6-(циклобутилметокси)-4-(6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	510,2 (M+H)
85		6-(циклобутилметокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	481,2 (M+H)

Пример 86.

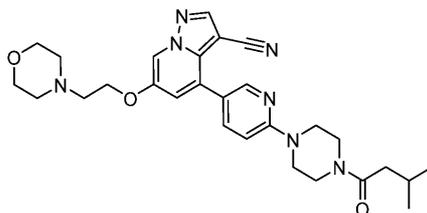


6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В суспензию 6-гидрокси-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P16); 17,3 мг, 0,0420 ммоль) в ДМФ (500 мкл) добавляли последовательно K_2CO_3 (ТВ) (11,6 мг, 0,0841 ммоль) и 3-(бромметил)-3-метилоксетан (12 мкл, 0,0841 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли ACN (0,3 мл), фильтровали и промывали ACN. Фильтрат непосредственно

очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% АСН/вода в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 10% выход). МС (apci) $m/z=496,2$ (M+H).

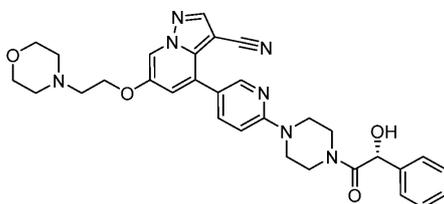
Пример 87.



4-(6-(4-(3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-морфолиноэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P17; 21,7 мг, 0,0501 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) добавляли последовательно DIEA (34,9 мкл, 0,200 ммоль) и изовалерилхлорид (7,32 мкл, 0,0601 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (20:1 ДХМ/MeOH в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, выход 70%). МС (apci) $m/z=518,2$ (M+H).

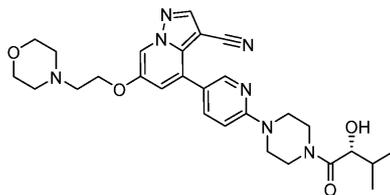
Пример 88.



[(R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-морфолиноэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P17; 22 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли D-(-)-миндальную кислоту (11,6 мг, 0,0761 ммоль), НАТУ (33 мг, 0,086 ммоль) и DIEA (88,4 мкл, 0,507 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при температуре окружающей среды смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали 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% АСН/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO_3 (водн.). Полученные органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении в качестве градиента элюента, с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 87%). МС (apci) $m/z=568,2$ (M+H).

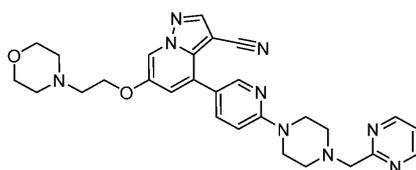
Пример 89.



(R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (21 мг, выход 83%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 88, заменяя D-(-)-миндальную кислоту на (R)-2-гидрокси-3-метилбутановую кислоту (1,2 экв.), и увеличение количества НАТУ (1,2 экв.) и DIEA (10 экв.). МС (apci) $m/z=534,2$ (M+H).

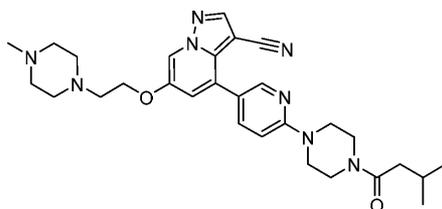
Пример 90.



6-(2-морфолиноэтокси)-4-(6-(4-(пиримидин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-морфолиноэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P17; 16 мг, 0,037) ммоль) в ДМФА (2 мл) последовательно добавляли пиридин-2-карбальдегид (14,0 мг, 0,129 ммоль), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (15,6 мг, 0,0738 ммоль) и уксусную кислоту (22,2 мг, 0,369 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и водой. Затем объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN /вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), а затем хроматографией на силикагеле (используя ступенчатый градиент 20:1 ДХМ/MeOH, а затем 10:1 ДХМ/MeOH в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 46%). МС (apci) $m/z=526,2$ (M+H).

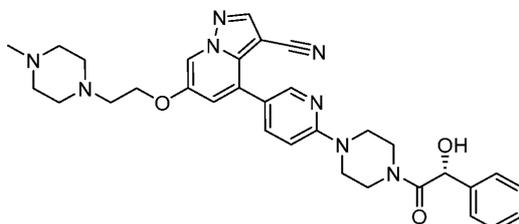
Пример 91.



4-(6-(4-(3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P18; 24,5 мг, 0,0549 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) последовательно добавляли DIEA (38,2 мкл, 0,219 ммоль) и изовалерилхлорид (8,03 мкл, 0,0658 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Остаток упаривали при пониженном давлении, затем 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 распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (18,9 мг, выход 65%). МС (apci) $m/z=531,2$ (M+H).

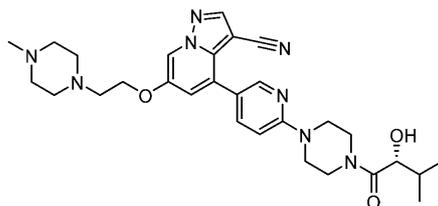
Пример 92.



(R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P18; 20,2 мг, 0,0452 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли D-(-)-миндальную кислоту (8,26 мг, 0,0543 ммоль), NATU (20,6 мг, 0,0543 ммоль) и DIEA (23,6 мкл, 0,136 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении, а затем 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 распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (19,1 мг, выход 73%). МС (apci) $m/z=581,2$ (M+H).

Пример 93.

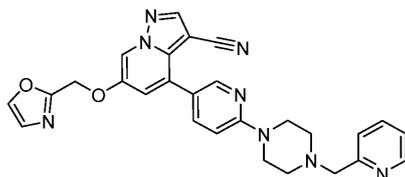


(R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (17,9 мг, выход 74%) получали с помощью способа, аналогично

описанного в примере 92, заменяя D-(-)-миндальную кислоту на (R)-2-гидрокси-3-метилбутановую кислоту. С (арси) $m/z=547,2$ (M+H).

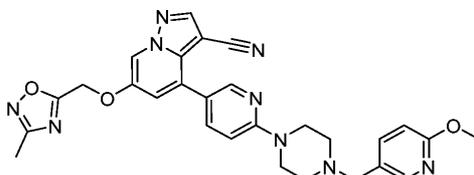
Пример 94.



6-(оксазол-2-илметокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(оксазол-2-илметокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P19; 15 мг) 0,037 ммоль в DCE (74,7 мкл) добавляли последовательно пиколинальдегид (4,29 мкл, 0,0448 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (23,8 мг, 0,112 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 54%). МС (арси) $m/z=492,8$ (M+H).

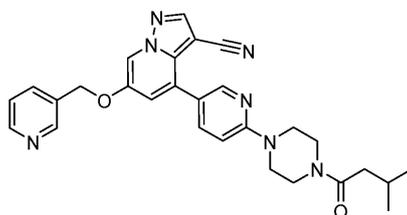
Пример 95.



4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P20; 20 мг, 0,048 ммоль) в DCE (961 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (7,9 мг, 0,058 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (30,5 мг, 0,144 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (16,8 мг, выход 65%). МС (арси) $m/z=537,8$ (M+H).

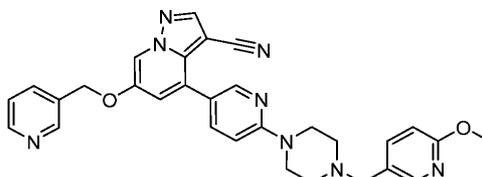
Пример 96.



4-(6-(4-(3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P21; 43 мг) 0,105 ммоль и 3-метилбутаноилхлорида (15,4 мкл, 0,125 ммоль) в ДХМ (1,05 мл) добавляли ТЕА (14,6 мкл, 0,105 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) и снова способом обращенно-фазовой хроматографии C18 (60:40 ACN:вода с 2% 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.). 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 (5 мг, 10% выход). МС (арси) $m/z=496,2$ (M+H).

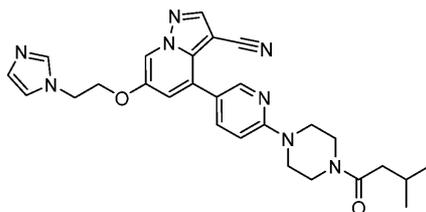
Пример 97.



4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P21; 43 мг, 0,105 ммоль) в DCE (1,05 мл) последовательно добавляли 6-метоксиникотинальдегид (17,2 мг, 0,125 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (66,5 мг, 0,314 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента), а затем посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (60:40 ACN:вода с 2% 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.). Полученные 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 соединения (10,4 мг, 19% выход). МС (арси) $m/z=533,2$ (M+H).

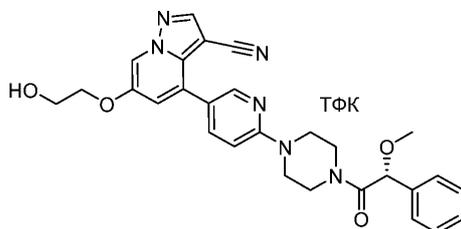
Пример 98.



6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-4-(6-(4-(3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P22; 20 мг, 0,048 ммоль) и 3-метилбутаноилхлорида (5,9 мкл, 0,048 ммоль) в ДХМ (483 мкл) добавляли ТЕА (6,7 мкл, 0,048 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (60:40 ACN:вода с 2% 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. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10,4 мг, выход 43%). МС (арси) $m/z=499,3$ (M+H).

Пример 99.



(R)-6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат.

Раствор гидрохлорида 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P23; 20 мг, 0,050 ммоль), (R)-2-метокси-2-фенилуксусной кислоты (9,12 мг, 0,0549 ммоль), НАТУ (20,9 мг, 0,0549 ммоль) и DIEA (34,9 мкл, 0,200 ммоль) в ДХМ (249 мкл) перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении, а затем 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 (18 мг, выход 58%). МС (арси) $m/z=513,2$ (M+H).

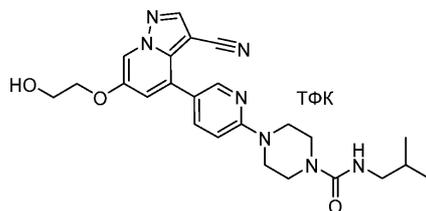
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,38 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 8,26 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,68 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,44-7,32. (м, 5H), 7,20 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 6,82 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 5,20 (с, 1H), 4,12 (т, 2H, $J=4,3$ Гц), 3,89 (т, 2H, $J=4,3$ Гц), 3,75-3,46 (м, 7H), 3,41 (с, 5H), 3,21-3,16 (м, 1H).

Соединения в табл. F получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 99, заменяя (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту на соответствующую карбоновую кислоту. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. Каждое соединение выделяли очищенным после хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента. Большинство хроматографических условий приводило к выделению 2,2,2-трифторацетатной соли указанного в заголовке соединения.

Таблица F

№ При мера	Структура	Химическое название	МС (арсі) m/z
100		2,2,2-трифторацетат (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	498,8 (M+H)
101		2,2,2-трифторацетат (S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	498,8 (M+H)
102		2,2,2-трифторацетат (S)-6-(2-гидроксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила)-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридин-3-карбонитрила	512,8 (M+H)
103		2,2,2-трифторацетат (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	464,8 (M+H)
104		2,2,2-трифторацетат (S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	464,9 (M+H)

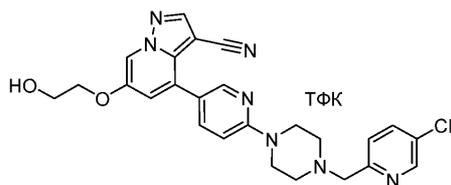
Пример 105.



2,2,2-трифторацетат 4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоксамида.

В холодный (0°C) раствор гидрохлорида 6-(2-гидроксиэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P23; 11 мг, 0,027 ммоль) и DIEA (24,0 мкл, 0,137 ммоль) в DMA (549 мкл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (5,81 мг, 0,0288 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч при 0°C добавляли изобутиламмин (10,0 мг, 0,137 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 дня при 80°C, прежде чем вводили дополнительное количество изобутиламина (10 мг, 0,137 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч при 80°C, охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли MeOH и 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 (10 мг, 63% выход). МС (арсі) m/z=463,9 (M+H).

Пример 106.



2,2,2-трифторацетат 4-(6-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

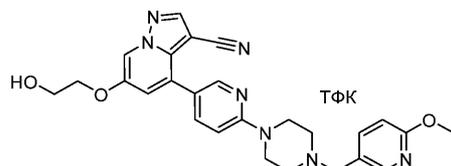
Раствор гидрохлорида 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P23; 11,6 мг, 0,0289 ммоль), 5-хлорпиколинальдегида (8,19 мг, 0,0579 ммоль) и NaBH(АсО)₃ (18,4 мг, 0,0868 ммоль) в DCE (579 мкл) перемешивали в течение 1 дня при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь разбавляли MeOH, фильтровали через фильтр с очень мелкой сеткой и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% АСN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде 2,2,2-трифторацетата (16,9 мг, выход 97%). МС (арси) m/z=490,1 (M+H).

Соединения в табл. G получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 106, заменяя 5-хлорпиколинальдегида соответствующим альдегидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. Каждое соединение выделяли очищенным после хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента. Большинство хроматографических условий приводило к выделению 2,2,2-трифторацетатной соли указанного в заголовке соединения.

Таблица G

№ При мера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
107		2,2,2-трифторацетат 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(4-((5-метокси-2-пиридинил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	486,2 (M+H)
		н-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	
108		2,2,2-трифторацетат 4-(6-(4-((5-фторпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	474,2 (M+H)

Пример 109.



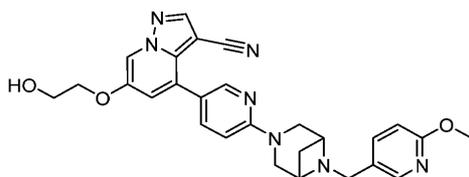
2,2,2-трифторацетат 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метокси-2-пиридинил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(6-(4-((6-метокси-2-пиридинил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь 2,2,2-трифторацетат 6-гидрокси-4-(6-(4-((6-метокси-2-пиридинил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P24; 9,5 мг, 0,017 ммоль), (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (5,1 мг, 0,022 ммоль) и K₂CO_{3(ТВ)} (8,9 мг, 0,065 ммоль) в ДМФА (108 мкл) перемешивали в течение 1 дня при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 93%). МС

(apci) $m/z=600,8$ (M+H).

Стадия 2: получение 2,2,2-трифторацетата 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (12 мг, 0,020 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли ТВАФ (100 мкл, 0,10 ммоль), перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали MeOH. Фильтрат упаривали 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 2,2,2-трифторацетата (6,8 мг, выход 57%). МС (apci) $m/z=485,8$ (M+H).

Пример 110.



6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил гидрохлорида (интермедиат P27; 17 мг, 0,045 ммоль) в DCE (226 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (12 мг, 0,090 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (29 мг, 0,14 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,7 мг, 12% выход). МС (apci) $m/z=498,2$ (M+H).

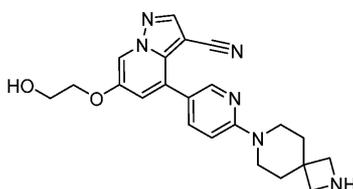
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,66 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 8,56 (с, 1H), 8,37 (д, 1H, $J=2,7$ Гц), 8,04 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,81 (дд, 1H, $J=9,0, 2,7$ Гц), 7,65 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,26 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 6,76 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 6,73 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 4,93 (т, 1H, $J=5,5$ Гц), 4,11 (т, 2H, $J=4,7$ Гц), 3,79 (с, 3H), 3,73 (м, 3H), 3,69 (уш. с, 1H), 3,64 (д, 2H, $J=5,9$ Гц), 3,51 (уш. д, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,55 (д, 1H, $J=8,6$ Гц).

Соединения в табл. Н получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 110, заменяя 6-метоксиникотинальдегид соответствующим альдегидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. Каждое соединение выделяли очищенным после хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента.

Таблица Н

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
111		4-(6-(6-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	502,2 (M+H)
112		6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-(пиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	468,2 (M+H)

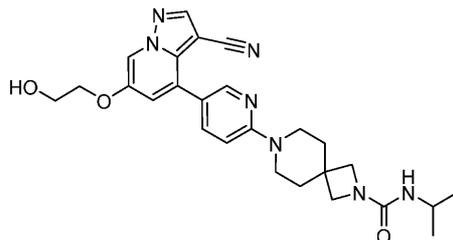
Пример 113.



4-(6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Суспензию 6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P26; 150 мг, 0,364 ммоль) и трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилата (247 мг, 1,09 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) в сосуде для микроволновой печи подвергали микроволновому облучению при 125°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и ДХМ, и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли 4н. HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% [20% MeOH с 2% NH₄OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (115 мг, выход 78%). МС (apci) m/z=405,2 (M+H).

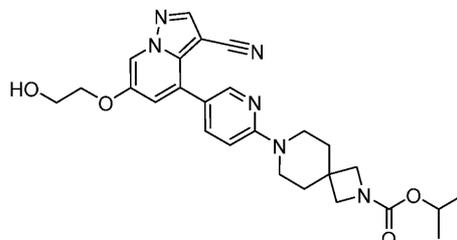
Пример 114.



7-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изопропил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид.

В раствор 4-(6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 113; 20 мг, 0,049 ммоль) в безводном ДМСО (246 мкл) добавляли последовательно DIEA (26 мкл, 0,15 ммоль) и 2-изоцианатопропан (4,2 мг, 0,049 ммоль), и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента), а затем посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенной ТФК соли указанного в заголовке соединения. Соль растворяли в MeOH, фильтровали через колонку Agilent PL-HCO₃ MP SPE для нейтрализации и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9,1 мг, выход 38%). МС (apci) m/z=490,2 (M+H).

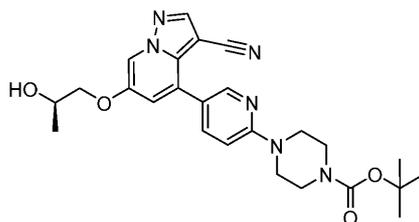
Пример 115.



изопропил 7-(5-(3-циано-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2 карбоксилат.

В раствор 4-(6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 113; 20 мг, 0,049 ммоль) в ДХМ (247 мкл) последовательно добавляли DIEA (43,2 мкл, 0,247 ммоль) и изопропилкарбонхлоридат (7,70 мкл, 0,0544 ммоль), и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6,7 мг, выход 28%). МС (apci) m/z=491,2 (M+H).

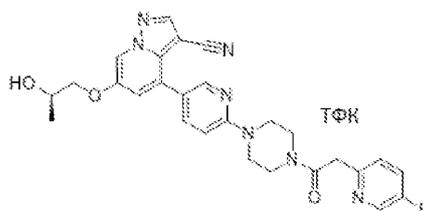
Пример 116.



трет-бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 200 мг, 0,476 ммоль) в ДМФА (5 мл) последовательно добавляли K_2CO_3 (ТВ) (328,7 мг, 2,387 ммоль) и (R)-2-метилоксиран (166,6 мкл, 2,387 ммоль). После перемешивания в течение 22 ч при 40°C в реакционную смесь добавляли дополнительное количество (R)-2-метилоксирана (166,6 мкл, 2,387 ммоль) и температуру реакции повышали до 50°C. Добавляли дополнительную аликвоту (R)-2-метилоксирана (166,6 мкл, 2,387 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 дней при 50°C. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-90% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (121,5 мг, выход 53%). МС (арси) $m/z=479,2$ (M+H).

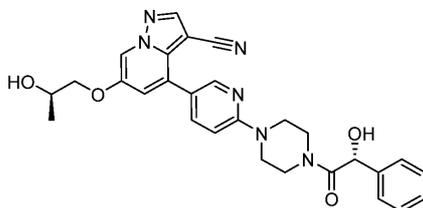
Пример 117.



(R)-4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат.

В раствор гидрохлорида (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P28; 7,2 мг, 0,017 ммоль), 2-(5-фторпиридин-2-ил)уксусной кислоты (4,04 мг, 0,0260 ммоль) и DIEA (15,2 мкл, 0,0868 ммоль) в ДХМ (347 мкл) добавляли НАТУ (7,26 мг, 0,0191 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Образование диацилированного продукта (МС (арси) $m/z=652$) требовало обработки смеси K_2CO_3 (ТВ) (328,7 мг, 2,387 ммоль) в MeOH. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем фильтровали и 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 2,2,2-трифторацетата (10 мг, выход 92%). МС (арси) $m/z=516,8$ (M+2).

Пример 118.



4-(6-(4-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор гидрохлорида (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P28; 100 мг, 0,241 ммоль), D-(-)-миндальной кислоты (45,8 мг, 0,301 ммоль) и DIEA (210 мкл, 1,21 ммоль) в ДХМ (1,21 мл) добавляли НАТУ (110 мг, 0,289 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат 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 растворяли в ДХМ и MeOH и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (68 мг, выход 45%). МС (арси) $m/z=512,8$ (M+H).

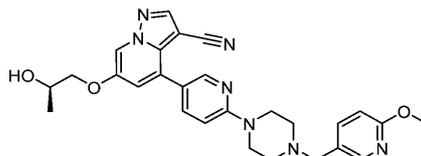
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ -): δ : 8,31 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,73 (дд, 1H, $J=9,0, 2,0$ Гц), 7,39-7,32 (м, 5H), 7,10 (с, 1H), 6,71 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 5,25 (с, 1H), 4,38 (уш. м, 2H), 4,23 (м, 1H), 4,00-3,95 (м, 2H), 3,88-3,78 (м, 2H), 3,65-3,60 (м, 2H), 3,44-3,39 (м, 2H), 1,31 (д, 3H, $J=6,2$ Гц).

Соединения в табл. I получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 118, заменяя D-(-)-миндальную кислоту соответствующим альдегидом, и используя различные количества НАТУ (1,1-1,25 экв.) и DIEA (3,5-5 экв.). Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. Каждое соединение выделяли очищенным после одной хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента. После хроматографической очистки выделяли 2,2,2-трифторацетат указанного в заголовке соединения.

Таблица I

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
119		4-(6-(4-((R)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	531,2 (M+H).
120		4-(6-(4-((R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	547,2 (M+H).
121		6-((R)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((R)-2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	527,2 (M+H).
122		2,2,2-трифторацетат 4-(6-(4-((R)-2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	478,9 (M+H).

Пример 123.

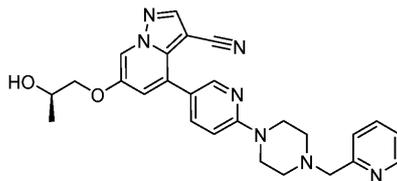


(R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P29; 15 мг, 0,040 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (10,9 мг, 0,0793 ммоль) в DCE (396 мкл) добавляли NaBH(АсО)₃ (33,6 мг, 0,159 ммоль) и перемешивали в течение 1 дня при 50°C. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-20% ДХМ/МеОН в качестве градиента элюента). Выделенный продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% вода-АСN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в МеОН и обрабатывали ультразвуком с К₂СО_{3(тв)}. Полученную суспензию фильтровали и упаривали in vacuo с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6,5 мг, выход 33%). МС (арси) m/z=500,2 (M+H).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,42 (с, 1H), 8,30 (уш. с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=2,0 Гц), 8,07 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,74 (дд, 1H, J=8,3, 2,3 Гц), 7,71 (дд, 1H, J=8,2, 2,0 Гц), 7,25 (д, 1H, J=2,0 Гц), 6,91 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,6 Гц), 4,15-4,11 (м, 1H), 4,00 (дд, 1H, J=9,0, 5,4 Гц), 3,92 (дд, 1H, J=9,4, 7,4 Гц), 3,89 (с, 3H), 3,64-3,62 (м, 4H), 3,53 (с, 2H), 2,58-2,56 (м, 4H), 1,28 (д, 2H, J=6,3 Гц).

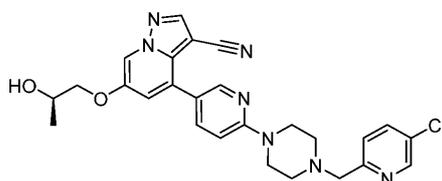
Пример 124.



(R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P29; 15 мг, 0,040 ммоль) в DCE (396 мкл) и MeOH (5 капель) добавляли пиколинальдегид (7,6 мкл, 0,079 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (33,6 мг, 0,159 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C, затем вводили дополнительное количество NaBH(AcO)₃ (33,6 мг, 0,159 ммоль). Полученную смесь перемешивали дополнительные 2 ч при 50°C, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-20% ДХМ/MeOH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 64%). МС (apci) m/z=470,2 (M+H).

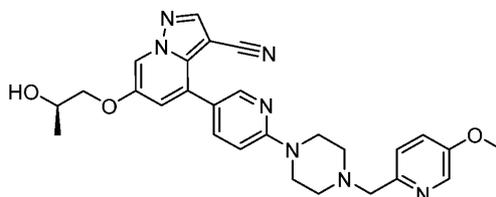
Пример 125.



(R)-4-(6-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Раствор гидрохлорида (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P28; 11 мг, 0,027 ммоль), 5-хлорпиколинальдегида (7,5 мг, 0,053 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (17 мг, 0,080 ммоль) в DCE (530 мкл) перемешивали в течение 1 дня при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с последующим добавлением 10% MeOH в EtOAc в качестве элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 52%). МС (apci) m/z=504,2 (M+H).

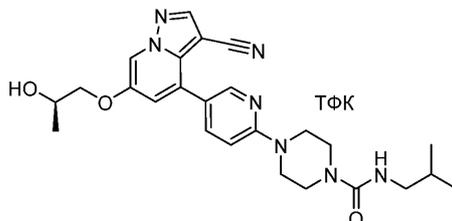
Пример 126.



(R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (13 мг, выход 98%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 125, заменяя 5-хлорпиколинальдегид 5-метоксипиколинальдегидом. МС (apci) m/z=500,2 (M+H).

Пример 127.

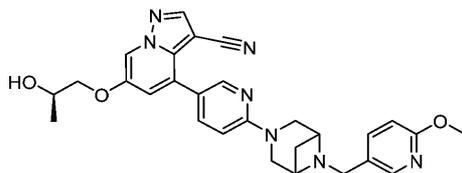


(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат.

В холодный (0°C) раствор гидрохлорида (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P28; 15 мг, 0,0362 ммоль) и DIEA (31,6 мкл, 0,181 ммоль) в DMA (723 мкл) добавляли 4-нитрофенилхлорформат (8,74 мг, 0,0434 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч при 0°C добавляли изобутиламин (13,2 мг, 0,181 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 дня при 80°C перед добавлением дополнительного количества изобутиламина (13 мг, 0,181 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Получен-

ную смесь разбавляли MeOH и 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 2,2,2-трифторацетата (15,6 мг, выход 73%). МС (apci) $m/z=477,9$ (M+H).

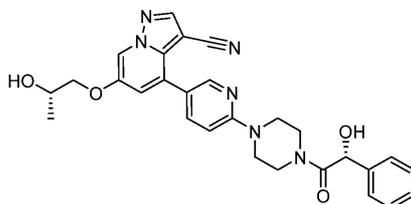
Пример 128.



6-((R)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(3,6-дизабацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)-пиразоло[1,5-а]дигидрохлорид пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P30; 11,8 мг, 0,0276 ммоль) в DCE (396 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (7,58 мг, 0,0553 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (17,6 мг, 0,0829 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 50%). МС (apci) $m/z=512,2$ (M+H).

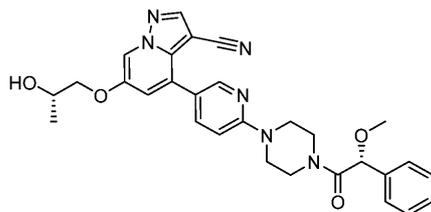
Пример 129.



4-(6-(4-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор гидрохлорида (S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P31; 13,8 мг, 0,0333 ммоль), (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (5,31 мг, 0,0349 ммоль), DIEA (20,3 мкл, 0,116 ммоль) в ДХМ (333 мкл) добавляли NATU (13,9 мг, 0,0366 ммоль), затем перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь загружали непосредственно в испарительную колонку, уравновешенную смесью изомеров гексана, и элюировали смесью 0-100% ДХМ/смесь изомеров гексана до 0-20% MeOH в градиенте ДХМ с получением очищенного указанного в заголовке соединения (8 мг, выход 47%). МС (apci) $m/z=513,2$ (M+H).

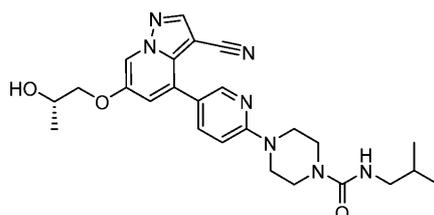
Пример 130.



6-((S)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((R)-2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, выход 49%) получали и очищали, используя способ, аналогичный описанному в примере 129, заменяя (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту на (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту. МС (apci) $m/z=527,2$ (M+H).

Пример 131.

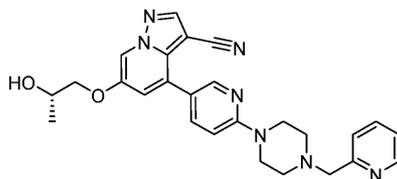


(S)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоксилат.

В холодный (0°C) раствор гидрохлорида (S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P31; 15,6 мг, 0,0376 ммоль) и

DIEA (32,8 мкл, 0,188 ммоль) в DMA (752 мкл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (7,96 мг, 0,0395 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч при 0°C добавляли изобутиламин (13,7 мг, 0,188 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 дня при 80°C, а затем добавляли дополнительное количество изобутиламина (13,7 мг, 0,188 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Полученную смесь разбавляли MeOH и непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18. (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Выделенный продукт дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ с 1% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 22%). МС (арси) m/z=478,2 (M+H).

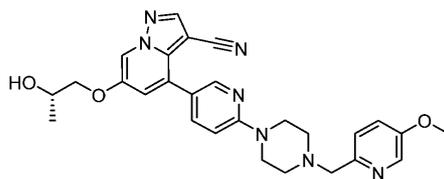
Пример 132.



(S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор (S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P32; 20 мг, 0,053 ммоль) и пиколинальдегида (6,3 мкл, 0,066 ммоль) в ДМФА (528,5 мкл) добавляли NaBH(АсО)₃ (22,4 мг, 0,106 ммоль). После перемешивания в течение 1 дня при температуре окружающей среды смесь фильтровали через шприцевой фильтр, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в 4:1 ДХМ/MeOH (20 мл) и добавляли K₂CO_{3(ТВ)} (10 мл) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (17 мг, выход 69%). МС (арси) m/z=470,2 (M+H).

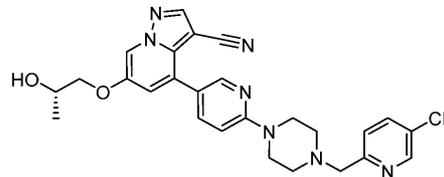
Пример 133.



(S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-(5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Раствор гидрохлорида (S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P31; 11 мг, 0,027 ммоль), 5-метоксипиколинальдегида (7,3 мг, 0,053 ммоль) и NaBH(АсО)₃ (17 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (530 мкл) перемешивали в течение 1 дня при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с последующим добавлением 10% MeOH/EtOAc в качестве элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13 мг, выход 98%). МС (арси) m/z=500,2 (M+H).

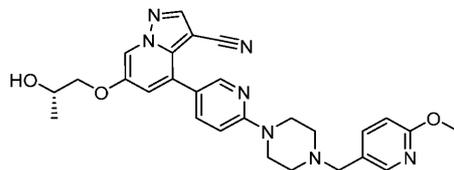
Пример 134.



(S)-4-(6-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксипропокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, выход 60%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 133, заменяя 5-метоксипиколинальдегид 5-хлорпиколинальдегидом. МС (арси) m/z=504,2 (M+H).

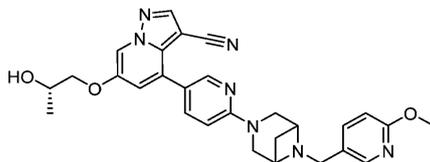
Пример 135.



(S)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 2,2,2-трифторацетата 6-гидрокси-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P24; 10 мг, 0,018 ммоль) и K_2CO_3 (ТВ) (16 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (227 мкл) добавляли (S)-2-метилоксиран (13 мг, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали 1 день при 50°C. Реакционную смесь загружали непосредственно в испарительную колонку, уравновешенную смесью изомеров гексана, и элюировали 0-100% ДХМ/смесью изомеров гексана, затем 0-20% MeOH в ДХМ с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,5 мг, выход 49%). МС (арси) $m/z=499,8$ (M+H).

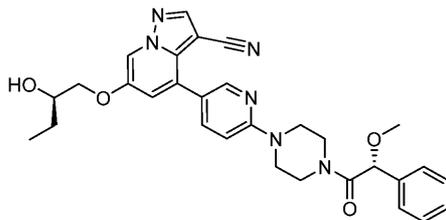
Пример 136.



6-((S)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P33; 13,1 мг, 0,0261 ммоль) в DCE (130 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (7,15 мг, 0,0522 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (16,6 мг, 0,0782 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 53%). МС (арси) $m/z=512,2$ (M+H).

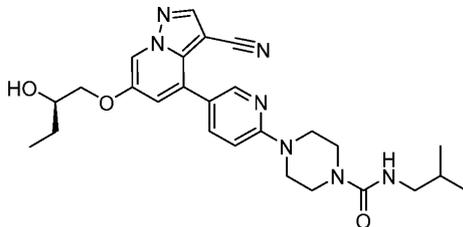
Пример 137.



6-((R)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((R)-2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор гидрохлорида (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P34; 11,4 мг, 0,0266 ммоль), (R)-2-метокси-2-фенилацетилуксусную кислоту (4,64 мг, 0,0279 ммоль) и DIEA (16,2 мкл, 0,0930 ммоль) в ДХМ (266 мкл, 0,0266 ммоль) добавляли НАТУ (11,1 мг, 0,0292 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь загружали непосредственно в испарительную колонку, уравновешенную смесью изомеров гексана, и элюировали 0-100% ДХМ/смесью изомеров гексана, а затем 0-20% MeOH в ДХМ с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,6 мг, выход 39%). МС (арси) $m/z=541,2$ (M+H).

Пример 138.

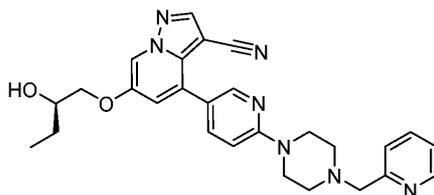


(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоксилат.

В холодный (0°C) раствор гидрохлорида (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P34; 15,3 мг, 0,0357 ммоль) и DIEA (31,2 мкл, 0,178 ммоль) в DMA (713 мкл) добавляли 4-нитрофенилхлорформат (7,55 мг, 0,0375 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч при 0°C добавляли изобутиламин (13,0 мг, 0,178 ммоль). Полученную смесь перемешивали 1 день при 80°C, а затем добавляли дополнительное количество изобутиламина (13 мг, 0,178 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C, затем разбавляли MeOH и непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Выделенный продукт дополнительно очищали хроматографией на силика-

геле (0-20% ДХМ/МеОН/1% NH₄ОН в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (2,02 мг, 11% выход). МС (арси) m/z=492,2 (M+H).

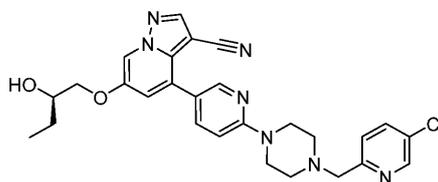
Пример 139.



(R)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор (R)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P35; 15,3 мг, 0,0357 ммоль) и пиколинальдегида (3,38 мкл, 0,0382 ммоль) в DCE (764 мкл) добавляли NaBH(АсО)₃ (8,1 мг, 0,0382 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-5% МеОН в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 22%). МС (арси) m/z=483,9 (M+H).

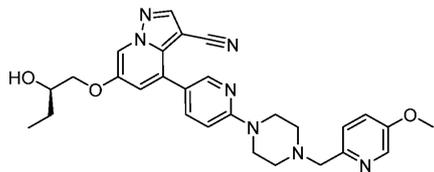
Пример 140.



(R)-4-(6-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксибутоксид)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Раствор гидрохлорида (R)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P34; 11 мг, 0,026 ммоль), 5-хлорпиколинальдегида (7,3 мг, 0,051 ммоль) и NaBH(АсО)₃ (16 мг, 0,077 ммоль) в DCE (513 мкл) перемешивали 1 день при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с последующим добавлением 10% МеОН/EtOAc в качестве элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 53%). МС (арси) m/z=518,2 (M+H).

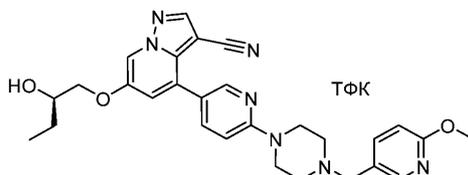
Пример 141.



(R)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, выход 61%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 140, заменяя 5-хлорпиколинальдегид 5-метоксипиколинальдегидом. МС (арси) m/z=514,2 (M+H).

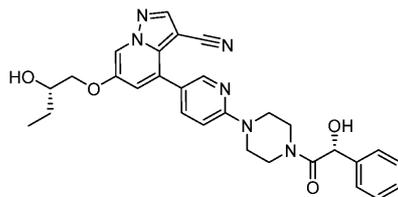
Пример 142.



2,2,2-трифторацетат (R)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Смесь 2,2,2-трифторацетата 6-гидрокси-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P24; 10 мг, 0,018 ммоль), (R)-(+)-1,2-эпоксидбутан (1,63 мг, 0,0227 ммоль) и K₂CO_{3(ТВ)} (9,39 мг, 0,0680 ммоль) в ДМФА (113 мкл) перемешивали 1 день при 50°C. Реакционную смесь фильтровали и очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% АСН/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли 2,2,2-трифторацетата (14 мг, 99% выход). МС (арси) m/z=513,8 (M+H).

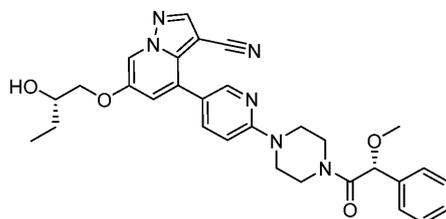
Пример 143.



4-(6-(4-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксибутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор гидрохлорида (S)-6-(2-гидроксибутокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P36; 17,2 мг, 0,0401 ммоль), (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (6,41 мг, 0,0421 ммоль), DIEA (24,5 мкл, 0,140 ммоль) в ДХМ (401 мкл) добавляли НАТУ (16,8 мг, 0,0441 ммоль), а затем перемешивали 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь загружали непосредственно в испарительную колонку, уравновешенную смесью изомеров гексана, и элюировали с градиентом 0-100% ДХМ/смесь изомеров гексана, а затем 0-20% MeOH в ДХМ с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7,5 мг, выход 3369%). МС (арси) $m/z=527,2$ (M+H).

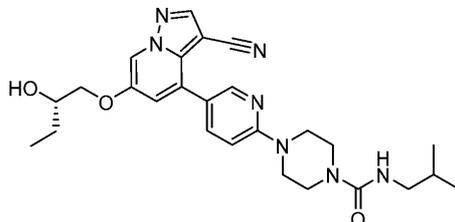
Пример 144.



6-((S)-2-гидроксибутокси)-4-(6-(4-((R)-2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (8 мг, 30% выход) получали и очищали с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 143, заменяя (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту на (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту. МС (арси) $m/z=541,2$ (M+H).

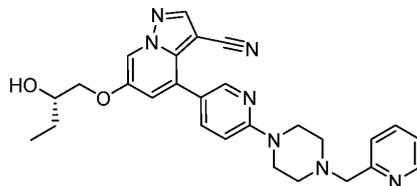
Пример 145.



(S)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксибутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоксилат.

В холодный (0°C) раствор гидрохлорида (S)-6-(2-гидроксибутокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P36; 23 мг, 0,0536 ммоль) и DIEA (46,8 мкл, 0,127 ммоль) в DMA (1,072 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (11,3 мг, 0,0563 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч при 0°C добавляли изобутиламин (19,6 мг, 0,268 ммоль). Полученную смесь перемешивали 1 день при 80°C, а затем добавляли дополнительное количество изобутиламина (11 мг, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч при 80°C, затем охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли MeOH и непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Выделенный продукт дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ с 0,1% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 11% выход). МС (арси) $m/z=492,3$ (M+H).

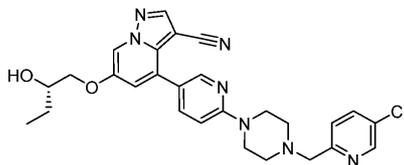
Пример 146.



(S)-6-(2-гидроксибутокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В перемешиваемый раствор (S)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P37; 14 мг, 0,0357 ммоль) и пиколинальдегида (3,79 мкл, 0,0428 ммоль) в DCE (713,5 мкл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (22,7 мг, 0,107 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,4 мг, выход 31%). МС (apci) $m/z=483,8$ (M+H).

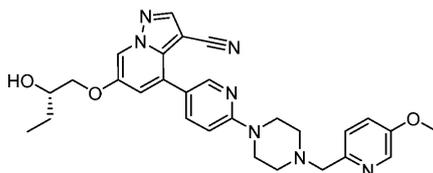
Пример 147.



(S)-4-(6-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидроксибутоксид)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Раствор гидрохлорида (S)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P36; 11 мг, 0,026 ммоль), 5-хлорпиколинальдегида (7,3 мг, 0,051 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (16 мг, 0,077 ммоль) в DCE (513 мкл) перемешивали 1 день при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с последующим добавлением 10% MeOH/EtOAc в качестве элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 68%). МС (apci) $m/z=518,2$ (M+H).

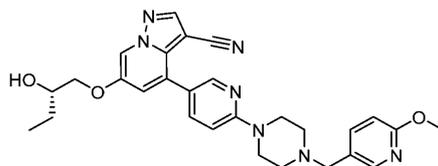
Пример 148.



(S)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (6,5 мг, выход 49%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 147, заменяя 5-хлорпиколинальдегид 5-метоксипиколинальдегидом. МС (apci) $m/z=514,2$ (M+H).

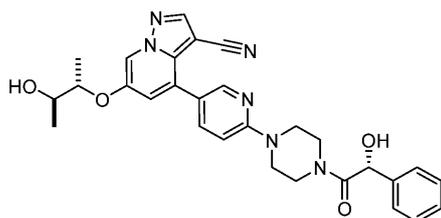
Пример 149.



(S)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор (S)-6-(2-гидроксибутоксид)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P37; 11 мг, 0,026 ммоль) в DCE (513 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (5,87 мг, 0,0428 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (22,7 мг, 0,107 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (8,3 мг, выход 45%). МС (apci) $m/z=513,8$ (M+H).

Пример 150.

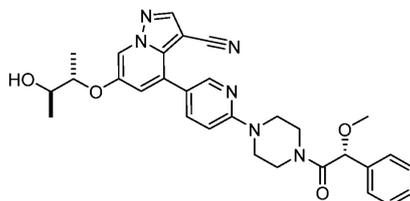


4-(6-(4-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(((2S*,3R*)-3-гидроксибутан-2-ил)окси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор гидрохлорида 6-(((2S*,3R*)-3-гидроксибутан-2-ил)окси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-

3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P38; 25 мг, 0,0583 ммоль), (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (9,31 мг, 0,0612 ммоль) и DIEA (35,6 мкл, 0,204 ммоль) в ДХМ (583 мкл) добавляли NATU (24,4 мг, 0,0641 ммоль), а затем перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Выделенный продукт дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ с 0,1% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2 мг, 7% выход). МС (apci) m/z=527,2 (M+H).

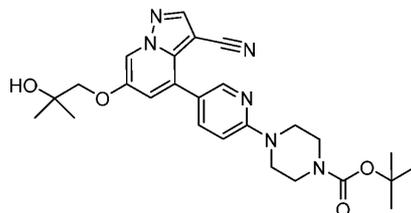
Пример 151.



6-(((2S,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)окси)-4-(6-(4-((R)-2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (3 мг, 10% выход) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 150, заменяя (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту на (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту. МС (apci) m/z=541,2 (M+H).

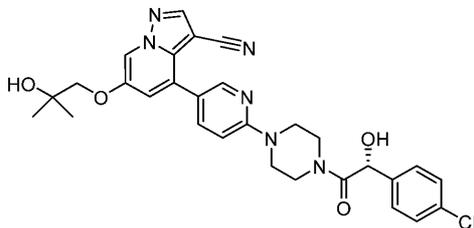
Пример 152.



трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В суспензию трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 200 мг, 0,476 ммоль) в ДМФА (5 мл) последовательно добавляли K₂CO_{3(тв)} (329 мг, 2,38 ммоль) и 2,2-диметилоксираном (171 мг, 2,38 ммоль). После перемешивания в течение ночи при 40°C в реакционную смесь добавляли дополнительное количество количеством 2,2-диметилоксирана (171 мг, 2,38 ммоль), и температуру реакции повышали до температуры 50°C. Смесь перемешивали в течение 24 ч при 50°C, а затем добавляли другую аликвоту 2,2-диметилоксирана (171 мг, 2,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-90% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (89,6 мг, выход 38%). МС (apci) m/z=493,3 (M+H).

Пример 153.



(R)-4-(6-(4-(2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Гидрохлорид 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P39; 30 мг, 0,0699 ммоль), (R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиуксусную кислоту (13,1 мг, 0,0699 ммоль), DIEA (61,1 мкл, 0,350 ммоль) и NATU (33,2 мг, 0,0874 ммоль) добавляли последовательно к ДХМ (0,7 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с последующим добавлением 10% MeOH/EtOAc в качестве элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 71%). МС (apci) m/z=561,2 (M+H).

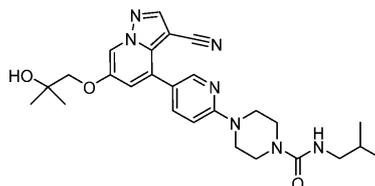
Соединения в табл. J получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 153, заменяя (R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиуксусную кислоту соответствующей карбоновой

кислотой и используя различные количества НАТУ (1,1-1,25 экв.) и DIEA (1-3,5 экв.). Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения.

Таблица J

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
154		(R)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	527,2 (M+H)
155		(R)-4-(6-(4-(2-(4-фторфенил)-2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	545,3 (M+H)
156		(R)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	541,2 (M+H)

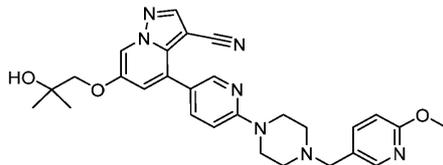
Пример 157.



4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоксилат.

В холодный (0°C) раствор гидрохлорида 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P39; 15 мг, 0,035 ммоль) и DIEA (30,5 мкл, 0,175 ммоль) в DMA (699 мкл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (7,40 мг, 0,0367 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч при 0°C добавляли изобутиламин (7,40 мг, 0,0367 ммоль). Полученную смесь перемешивали 1 день при 80°C, а затем добавляли дополнительное количество изобутиламина (8 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Смесь разбавляли MeOH и непосредственно очищали с помощью обращенной фазы C18 (5-95% воды ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), а затем хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ с 1% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, выход 33%). МС (арси) m/z=492,3 (M+H).

Пример 158.

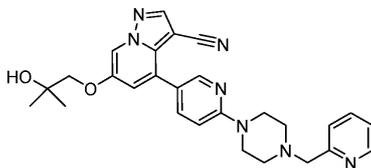


6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P40; 15 мг, 0,038 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (10,5 мг, 0,0764 ммоль) в DCE (382 мкл) добавляли NaBH(AcO)₃ (32,4 мг, 0,153 ммоль) и перемешивали 1 день при 50°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, а затем очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-20% ДХМ/MeOH в качестве градиента элюента). Выделенный продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке

соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в MeOH и обрабатывали ультразвуком с K_2CO_3 (тв). Полученную суспензию фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6,9 мг, 35% выход). МС (apci) $m/z=514,3$ (M+H).

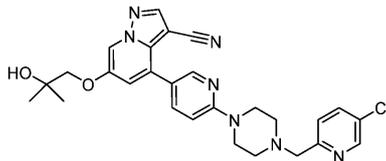
Пример 159.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P40; 20 мг, 0,051 ммоль) и пиколинальдегида (6,1 мкл, 0,064 ммоль) в ДМФА (510 мкл) добавляли $NaBH(AcO)_3$ (21,6 мг, 0,102 ммоль) и перемешивали 1 день при температуре окружающей среды. Смесь фильтровали через шприцевой фильтр, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК растворяли в 4:1 ДХМ/MeOH (10 мл, обработанных K_2CO_3 (тв) в ультразвуковой ванне. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (11 мг, 45% выход). МС (apci) $m/z=484,2$ (M+H).

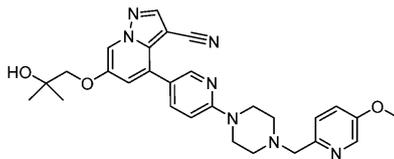
Пример 160.



4-(6-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Раствор гидрохлорид 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P39; 11 мг, 0,026 ммоль), 5-хлорпиколинальдегида (7,3 мг, 0,051 ммоль), $NaBH(AcO)_3$ (16 мг, 0,077 ммоль) в DCE (513 мкл) перемешивали 1 день при температуре окружающей среды. Смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (элюируя ступенчатым градиентом 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с последующим добавлением 10% MeOH/EtOAc) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 53%). МС (apci) $m/z=518,2$ (M+H).

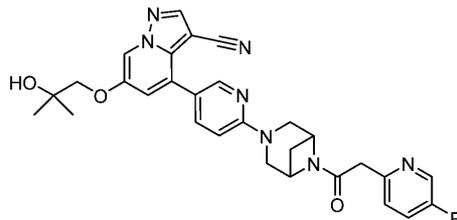
Пример 161.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (8,89 мг, выход 68%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 160, заменяя 5-хлорпиколинальдегид 5-метоксипиколинальдегидом. МС (apci) $m/z=514,2$ (M+H).

Пример 162.

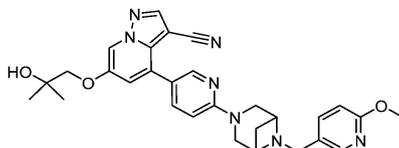


4-(6-(6-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P44; 25 мг, 0,0618 ммоль) в ДХМ (1,24 мл) последовательно добавляли 2-(5-фторпиридин-2-ил)уксусную кислоту (11,5 мг, 0,0742 ммоль),

НАТУ (28,2 мг (0,0742 ммоль) и DIEA (43,1 мкл, 0,247 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана с последующим 0-60% [78% ДХМ/20% MeOH/2% NH₄OH] в ДХМ в качестве элюентов) для очистки полученного указанного в заголовке соединения (2,94 мг, выход 9%). МС (арси) m/z=542,2 (M+H).

Пример 163.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиаг P43; 12,2 мг, 0,0277 ммоль) в DCE (513 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (7,59 мг, 0,0553 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (17,6 мг, 0,0830 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13,59 мг, выход 93%). МС (арси) m/z=526,2 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,64 (д, 1H, J=2,3 Гц), 8,55 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J=2,3 Гц), 8,04 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,80 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,64 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,27 (д, 1H, J=2,0 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,73 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,67 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (д, 2H, J=12,5 Гц), 3,64 (д, 2H, J=5,9 Гц), 3,51 (уш.д, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,55 (д, 1H), 1,20 (с, 6H).

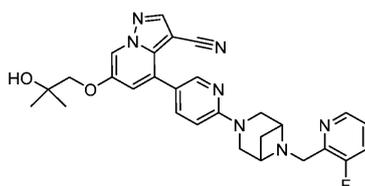
Соединения в табл. К получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 163, заменяя 6-метоксиникотинальдегид соответствующим альдегидом (1 или 2 экв.). Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения.

Таблица К

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
164		4-(6-(6-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	530,2 (M+H).
165		4-(6-(6-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	514,2 (M+H).
166		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	526,2 (M+H).
167		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	526,2 (M+H).

168		4-(6-(6-(2-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	514,25 (M+H).
169		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксипиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	526,2 (M+H).
170		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метилпиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	510,2 (M+H).
171		4-(6-(6-(3-цианопиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	521,2 (M+H).
172		4-(6-(6-(4-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	544,2 (M+H).

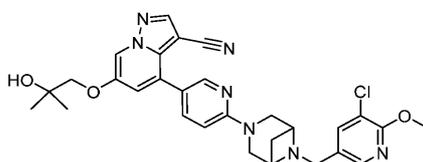
Пример 173.



4-(6-(6-(3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 25,3 мг, 0,0530 ммоль) в ДХМ (1 мл) последовательно добавляли 3-фтор-2-формилпиридин (19,9 мг, 0,159 ммоль), NaBH(AcO)₃ (33,7 мг (0,159 ммоль) и AcOH (2 капли). После перемешивания в течение 60 ч при температуре окружающей среды полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК распределяли между 4:1 ДХМ изо-PrOH и насыщенным NaHCO₃(водн.). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (18,2 мг, выход 67%). МС (apci) m/z=514,2 (M+H).

Пример 174.



4-(6-(6-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

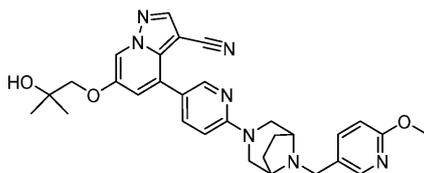
В раствор дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 30 мг, 0,063 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (27 мкл, 0,16 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. В полученную смесь последовательно добавляли 5-хлор-6-метоксиникотинальдегид (11 мг, 0,063 ммоль) и NaBH(АсО)₃ (27 мг, 0,13 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 10% Na₂CO₃(водн.). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10% MeOH/ДХМ с 1% NH₄OH в качестве элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (22 мг, 63% выход). МС (арси) m/z=560,3 (M+H).

Соединения в табл. L получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 174, заменяя 5-хлор-6-метоксиникотинальдегид соответствующим альдегидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения. Где отмечено (*), водную обработку не проводили, а использовали прямую хроматографическую очистку солюбилизированной реакционной смеси для выделения указанного в заголовке соединения.

Таблица L

№ При мера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
175		4-(6-(6-(5-фтор-6-метокси-3-пиридил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	544,2 (M+H).
176		4-(6-(6-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	562,2 (M+H).
177		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(8-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H).

Пример 178.

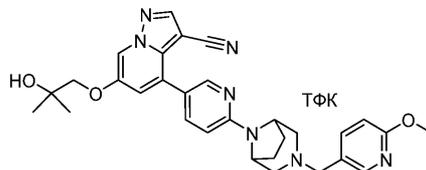


6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(8-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь гидрохлорид 4-(6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P45; 24 мг, 0,053 ммоль), 6-метоксиникотинальдегид (36,17 мг, 0,2638 ммоль) и NaBH(АсО)₃ (55,9 мг, 0,264 ммоль) в DCE (264 мкл)

перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь распределяли между ДХМ, насыщенным NaHCO_3 (водн.), и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% ДХМ/MeOH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19,76 мг, выход 69%). МС (apci) $m/z=540,3$ (M+H).

Пример 179.



2,2,2-трифторацетат 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

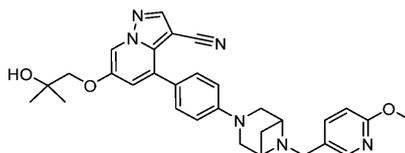
Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P42; 20 мг, 0,0613 ммоль), гидрохлорид 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (интермедиат R7; 49,6 мг, 0,184 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (42,4 мг, 0,306 ммоль) в ДМСО (613 мкл) перемешивали при 80°C до завершения реакции (как определено ЖХМС). Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и затем фильтровали. Остаток 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 2,2,2-трифторацетата (28,14 мг, выход 85%). МС (apci) $m/z=540,3$ (M+H).

Соединения в табл. М получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 179, заменяя гидрохлорид 3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (интермедиат R7) соответствующим промежуточным соединением бицикло-пиперазином (интермедиат R5, R6 или R12) и где отмечено (*), было использовано 15 экв. K_2CO_3 (тв). Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения. После хроматографической очистки выделяли 2,2,2-трифторацетат указанного в заголовке соединения.

Таблица М

№ При мера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
180		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((1R,4R)-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	526,3 (M+H)
181		2,2,2-трифторацетат 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-((1S,4S)-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2,2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	526,2 (M+H).
182		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	526,2 (M+H).

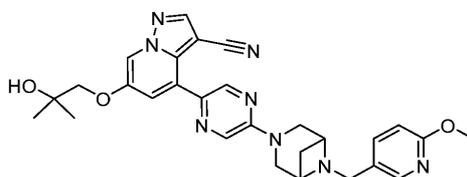
Пример 183.



6-(2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(4-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь 4-(5-(3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P49; 63 мг, 0,16 ммоль), 6-метоксиникотинальдегида (27,8 мг, 0,20 ммоль) и AcOH (1,8 мкл, 0,031 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали 10 мин при температуре окружающей среды перед добавлением NaBH(AcO)₃ (49,6 мг, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (20% ацетон в ДХМ с 0,05% NH₄OH в качестве элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 31%). МС (арси) m/z=525,3 (M+H).

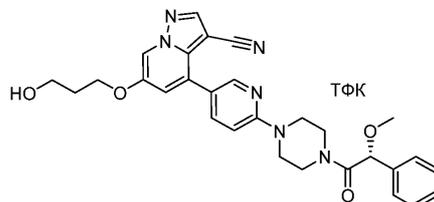
Пример 184.



6-(2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(5-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (24 мг, выход 47%) получали и очищали с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 183, заменяя 4-(5-(3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (интермедиат P49) на 4-(5-(3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (интермедиат P50). МС (арси) m/z=527,2 (M+H).

Пример 185.



(R)-6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат.

Раствор гидрохлорида 6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P51; 21 мг, 0,051 ммоль), (R)-2-метокси-2-фенилуксусной кислоты (10,1 мг, 0,061 ммоль), NATU (23,1 мг, 0,061 ммоль) и DIEA (26,2 мкл, 0,20 ммоль) суспендировали в ДХМ (253 мкл). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно методом обращенно-фазовой хроматографии C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (22,2 мг, выход 69%). МС (арси) m/z=526,8 (M+H).

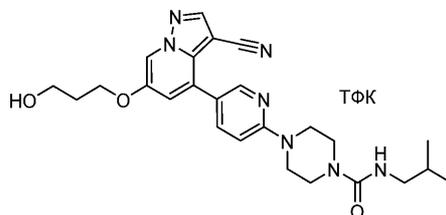
Соединения в табл. Q получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 185, заменяя (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту соответствующей карбоновой кислотой. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения.

Таблица Q

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
186		2,2,2-трифторацетат (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	512,8 (M+H)
187		2,2,2-трифторацетат (S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	512,8 (M+H)
188		2,2,2-трифторацетат (S)-6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	526,8 (M+H)
189		2,2,2-трифторацетат (R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	478,9 (M+H)
190		2,2,2-трифторацетат (S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	478,9 (M+H)

* 1,1 экв. НАТУ и 1,1 экв. D-(-)-миндальной кислоты были использованы в данном примере.

Пример 191.

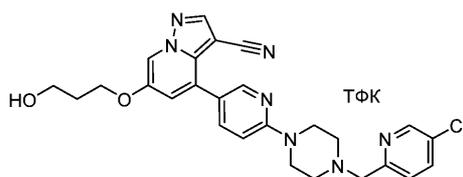


2,2,2-трифторацетат 4-(5-(3-циано-6-(3-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутилпиперазин-1-карбоксамид.

В холодный (0°C) раствор гидрохлорида 6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P51; 14 мг, 0,0337 ммоль) и DIEA (29,5 мкл, 0,169 ммоль) в DMA (675 мкл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (7,14 мг, 0,0354 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч при 0°C добавляли изобутиламин (12,3 мг, 0,169 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 дня при 80°C перед добавлением дополнительного количества изобутиламина (12 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Полученную смесь разбавляли MeOH и непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения

(12,8 мг, выход 64%). МС (арси) $m/z=477,9$ (M+H).

Пример 192.



2,2,2-трифторацетат 4-(6-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

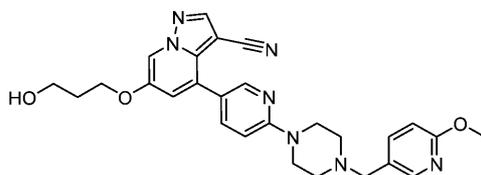
Смесь гидрохлорида 6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P51; 12,1 мг, 0,0292 ммоль), 5-хлорпиколинальдегида (8,26 мг, 0,0583 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (18,5 мг, 0,0875 ммоль) в DCE (583 мкл) перемешивали в течение 1 дня при температуре окружающей среды. Смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (17,1 мг, выход 95%). МС (арси) $m/z=504,2$ (M+H).

Соединения в табл. R были получены с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 192, заменяя 5-хлорпиколинальдегид на соответствующий альдегид. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения.

Таблица R

№ При мера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
193		2,2,2-трифторацетат 6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H).
194		2,2,2-трифторацетат 4-(6-(4-((5-фторпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(3-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	488,2 (M+H).

Пример 195.



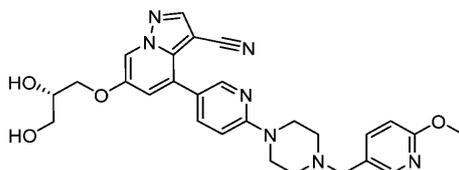
6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение 6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь 2,2,2-трифторацетат 6-гидрокси-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P24: 28 мг, 0,0634 ммоль), (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилана (14,5 мкл, 0,0793 ммоль) и K_2CO_3 (ТВ) (26,3 мг, 0,190 ммоль) в ДМФА (317 мкл) перемешивали 1 день при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) для получения очищенного указанного в заголовке соединения (420 мг, выход 49%) МС (арси) $m/z=614,9$ (M+H).

Стадия 2: получение 6-(3-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (35 мг, 0,0570 ммоль) в ТГФ (1,14 мл) добавляли TBAF (114

мкл, 0,114 ммоль), перемешивали в течение 1 дня при 60°C. Полученную смесь сперва очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), затем хроматографией на силикагеле (0-20% ДХМ/MeOH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (8,8 мг, выход 31%). МС (арси) $m/z=499,8$ (M+H).

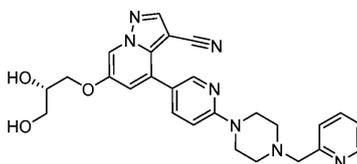
Пример 196.



(S)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь дигидрохлорид (S)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P52; 20 мг, 0,0507 ммоль) в DCE (507 мкл) добавляли последовательно 6-метокси-3-пиридинкарбоксальдегид (6,95 мг, 0,0507 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (32,2 мг, 0,152 ммоль), а затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (11,4 мг, выход 44%). МС (арси) $m/z=516,2$ (M+H).

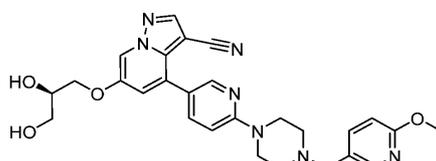
Пример 197.



(S)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (1,2 мг, 5% выход) получали и очищали с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 196, заменяя 6-метокси-3-пиридинкарбоксальдегид пиколинальдегидом (2 экв.). МС (арси) $m/z=486,2$ (M+H).

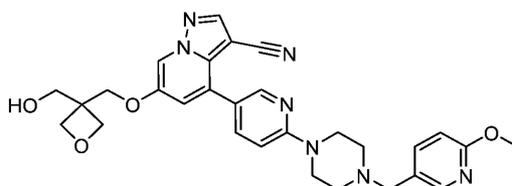
Пример 198.



(R)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (5,1 мг, 30% выход) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 196, заменяя дигидрохлорид (S)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P52) дигидрохлоридом (R)-6-(2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P53) и используя 2 экв. 6-метокси-3-пиридинкарбоксальдегида. МС (арси) $m/z=516,2$ (M+H).

Пример 199.

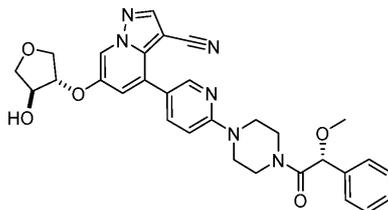


6-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь 2,2,2-трифторацетата 6-гидрокси-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P24: 39 мг, 0,088 ммоль), [3-(бромметил)оксетан-3-ил]метанол (48,0 мг, 0,265 ммоль) и K₂CO_{3(ТВ)} (61,0 мг, 0,442 ммоль) в ДМФА (883 мкл) перемешивали 1 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя ступенчатый градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем EtOAc с 10% MeOH в качестве элюентов) с по-

лучением очищенного указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 44%). МС (арси) $m/z=542,3$ (M+H).

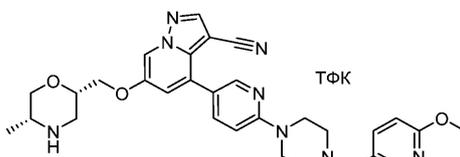
Пример 200.



6-(((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)окси)-4-(6-(4-((R)-2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор гидрохлорида 6-(((3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)окси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P54; 19 мг, 0,043 ммоль), (R)-2-метокси-2-фенилуксусной кислоты (7,49 мг, 0,0450 ммоль) и DIEA (26,2 мкл, 0,150 ммоль) в ДХМ (429 мкл) добавляли НАТУ (17,9 мг, 0,0472 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), а затем хроматографией на силикагеле (0-20% ДХМ/MeOH/NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (3 мг, 13% выход). МС (арси) $m/z=555,2$ (M+H).

Пример 201.

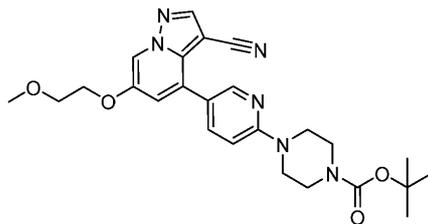


2,2,2-трифторацетат 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(((2S,5R)-5-метилморфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила.

Стадия 1: получение трет-бутил(2S,5R)-2-(((3-циано-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-5-метилморфолин-4-карбоксилата. Смесь 2,2,2-трифторацетата 6-гидрокси-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P24; 15 мг, 0,0340 ммоль), трет-бутил (2S,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилата (12,6 мг, 0,0408 ммоль) и K₂CO_{3(ТВ)} (4,70 мг, 0,0340 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали 1 день при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь загружали непосредственно в испарительную колонку, уравновешенную смесью изомеров гексана, и элюировали смесью 0-100% ДХМ/смесь изомеров гексана, затем 0-20% MeOH в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, выход 36%). МС (арси) $m/z=656,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 2,2,2-трифторацетата 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(((2S,5R)-5-метилморфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(2S,5R)-2-(((3-циано-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)-5-метилморфолин-4-карбоксилата (0,012 ммоль) в ДХМ (611 мкл) добавляли ТФК (47 мкл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин 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 в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли 2,2,2-трифторацетата (3,3 мг, 40% выход). МС (арси) $m/z=554,8$ (M+H).

Пример 202.

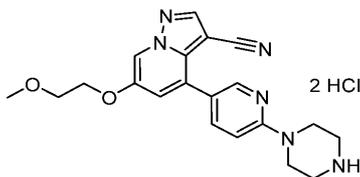


трет-Бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 400 мг, 0,951 ммоль) в ДМФА (8 мл) последовательно добавляли K₂CO_{3(ТВ)} (4,70 мг, 0,0340 ммоль) и раствор 1-бром-2-метоксиэтана (264 мг, 1,90 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 19 ч при 50°C. После охлаждения до темпе-

ратуры окружающей среды реакцию смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-90% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (345 мг, 76% выход). МС (apci) $m/z=479,2$ (M+H).

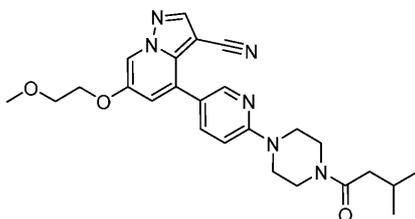
Пример 203.



Дигидрохлорид 6-(2-метоксиэтокс)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(2-метоксиэтокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 202; 343 мг, 0,717 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 5-6 М HCl в изо-PrOH (4 мл, 20,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли ДХМ и MeOH, и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде дигидрохлорида (322 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=379,2$ (M+H).

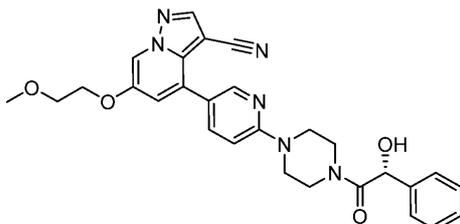
Пример 204.



6-(2-метоксиэтокс)-4-(6-(4-(3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-метоксиэтокс)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P55; 20,1 мг, 0,0531 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) последовательно добавляли DIEA (37,0 мкл, 0,212 ммоль) и изовалерилхлорид (7,77 мкл, 0,0637 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч 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 в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO_3 (водн.). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (22,0 мг, выход 90%). МС (apci) $m/z=463,2$ (M+H).

Пример 205.

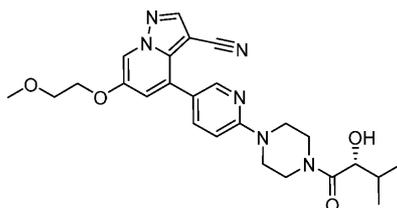


(R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(2-метоксиэтокс)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P54; 20,8 мг, 0,0550 ммоль) в ДХМ (429 мкл) добавляли последовательно D-(-)-миндальной кислотой (10 мг, 0,0660 ммоль), NATU (25,1 мг, 0,0660 ммоль) и DIEA (38,3 мкл, 0,220 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при температуре окружающей среды реакцию смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO_3 (водн.). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (18,6 мг, выход 66%). МС (apci) $m/z=513,2$ (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,69-8,68 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,32-8,31 (д, 1H), 7,78-7,76 (дд, 1H), 7,41-7,27 (м, 6H), 6,92-6,90 (д, 1H), 5,74-5,72 (д, 1H), 5,48-5,46 (д, 1H), 4,42-4,22 (м, 2H), 3,70-3,68 (м, 2H), 3,65-3,20 (м, 11H).

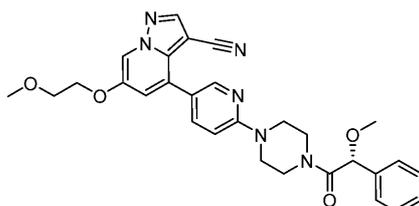
Пример 206.



(R)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (21,1 мг, выход 81%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 205, заменяя D-(-)-миндальную кислоту (R)-2-гидрокси-3-метилбутановой кислотой. МС (apci) $m/z=479,2$ (M+H).

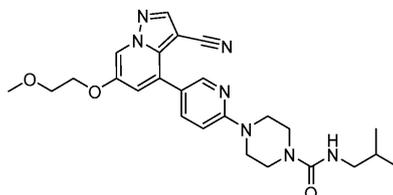
Пример 207.



(R)-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (пример 203; 9,7 мг, 0,021 ммоль) в ДХМ (300 мкл) последовательно добавляли (R)-2-метокси-2-фенилуксусной кислотой (5,4 мг, 0,032 ммоль), DIEA (15 мкл, 0,086 ммоль) и NATU (12 мг, 0,032 ммоль). После перемешивания в течение 17 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (10-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (15 мг). Данное соединение очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (7,0 мг, выход 62%). МС (apci) $m/z=527,2$ (M+H).

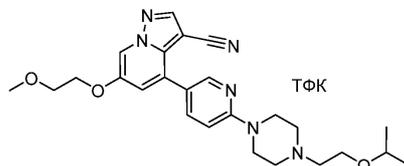
Пример 208.



4-(5-(3-циано-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутиллиперазин-1-карбоксилат.

В раствор 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P54; 24,7 мг, 0,0653 ммоль) в DMA (1,3 мл) добавляли последовательно DIEA (114 мкл, 0,653 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиат (15,8 мг, 0,0783 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч при температуре окружающей среды добавляли изобутиламин (32,4 мкл, 0,326 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь разбавляют EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Полученные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10,2 мг, выход 33%). МС (apci) $m/z=478,3$ (M+H).

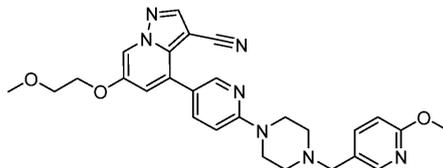
Пример 209.



2,2,2-трифторацетат 4-(6-(4-(2-изопропоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P54; 15 мг, 0,0396 ммоль) в ДМФА (400 мкл) добавляли последовательно DIEA (27,7 мкл, 0,159 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)пропан (20 мкл, 0,119 ммоль), и перемешивали в течение 3 дней при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь фильтровали, промывали ACN (0,6 мл) перед очисткой 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 (16,4 мг, выход 89%). МС (арси) $m/z=465,2$ (M+H).

Пример 210.

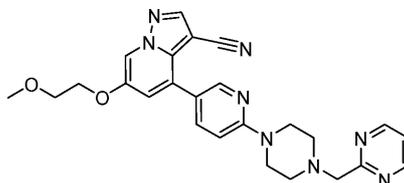


6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор (6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P54; 14,3 мг, 0,0378 ммоль) в DCE (400 мкл) последовательно добавляли 6-метоксиникотинальдегид (10,4 мг, 0,0756 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (24 мг, 0,113 ммоль), а затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{MgSO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (15,6 мг, выход 83%). МС (арси) $m/z=500,2$ (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,31 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,62 (уш. д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,75 (м, 2H), 4,18 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,80 (м, 2H), 3,65 (м, 4H), 3,50 (уш. с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,56 (м, 4H).

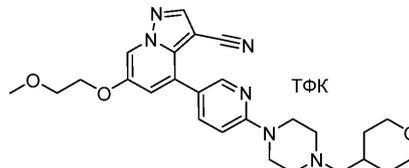
Пример 211.



6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-(пиримидин-2-ил-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

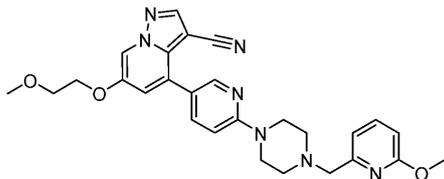
Указанное в заголовке соединение получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 210, заменяя 6-метоксиникотинальдегид на пиримидин-2-карбальдегид, используя насыщенный $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$ вместо воды в процессе обработки, и 25-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента при очистке с получением очищенного указанного в заголовке соединения (16,6 мг, выход 89%). МС (арси) $m/z=471,2$ (M+H).

Пример 212.



2,2,2-трифторацетат 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Указанное в заголовке соединение получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 210, заменяя 6-метоксиникотинальдегид на тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид, используя 1 М $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{водн.})$ вместо воды в процессе обработки, и очищая посредством хроматографии на обращенной фазе C18 с 5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде соли 2,2,2-трифторацетата (17,9 мг, выход 89%). МС (арси) $m/z=477,2$ (M+H).

Пример 213.



6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида (6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 203; 9,8 мг, 0,0217 ммоль) в DCE (300 мкл) добавляли последовательно 6-метоксипиколинальдегид (5,22 мкл, 0,434 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (13,8 мг, 0,0651 ммоль), а затем перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Смесь гасили MeOH (0,5 мл) и очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (10-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10,2 мг, выход 94%). МС (apci) $m/z=500,3$ (M+H).

Соединения в табл. S получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 213, заменяя 6-метоксипиколинальдегид соответствующим альдегидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения.

Таблица S

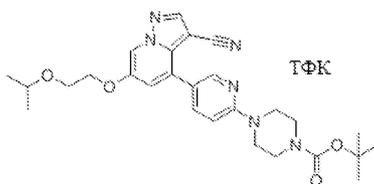
№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
214		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	470,2 (M+H)

215		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-(пиридин-3-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	470,2 (M+H)
216		4-(6-(4-(5-фторпиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	488,2 (M+H).
217		4-(6-(4-(5-хлорпиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	504,2 (M+H).
218		4-(6-(4-(6-хлорпиридин-3-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	504,2 (M+H).
219		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-(6-метилпиридин-3-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	484,2 (M+H)

220		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((2-метилпиридин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	484,3 (M+H).
221		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H).
222		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((5-метилпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	484,3 (M+H).
223		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((4-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H).
224		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H).

225		4-(6-(4-((5-фторпиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	488,2 (M+H).
226		4-(6-(4-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	504,2 (M+H).
227		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	484,3 (M+H).
228		6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	484,2 (M+H).
229		4-(6-(4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	498,3 (M+H).

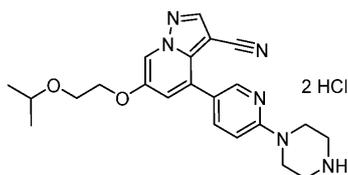
Пример 230.



2,2,2-трифторацетат трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-изопропоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (интермедиат P3; 200 мг, 0,476 ммоль) в ДМФА (5 мл) последовательно добавляли K_2CO_3 (ТВ) (131 мг, 0,951 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)пропан (16 мкл, 0,951 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 17 ч при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр Acrodisc®, промывая ACN. Фильтрат очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95 ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли 2,2,2-трифторацетата (75,5 мг, выход 26%). МС (арси) $m/z=507,2$ (M+H).

Пример 231.

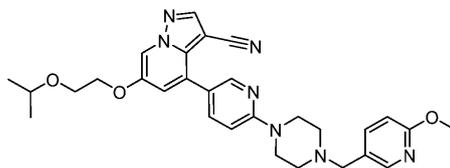


дигидрохлорид 6-(2-изопропоксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 2, 2,2-трифторацетат трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(2-изопропоксиэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 230; 74 мг, 0,119 ммоль) в ДХМ (2 мл)

добавляли 5-6 М HCl в изо-PrOH (4 мл, 20,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении с Et₂O (3×5 мл) с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (54,7 мг, выход 96%). МС (apci) m/z=407,2 (M+H).

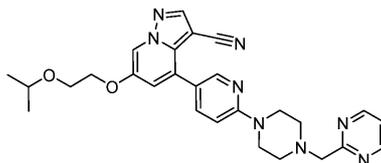
Пример 232.



6-(2-изопропоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 6-(2-изопропоксиэтокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 231; 11,5 мг, 0,0240 ммоль) в DCE (400 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (6,58 мг, 0,0480 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (15,3 мг, 0,0720 ммоль). После перемешивания в течение 24 ч при температуре окружающей среды дополнительно вводили 6-метоксиникотинальдегид (5 мг) и NaBH(AcO)₃ (10 мг). Смесь перемешивали в течение 39 ч при температуре окружающей среды, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (25-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9,6 мг, выход 76%). МС (apci) m/z=528,2 (M+H).

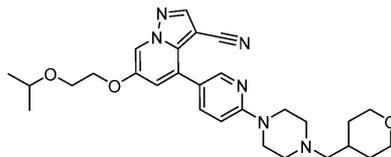
Пример 233.



6-(2-изопропоксиэтокси)-4-(6-(4-(пириимидин-2-ил-метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 232, заменяя 6-метоксиникотинальдегид на пириимидин-2-карбальдегид, используя насыщенный NaHCO_{3(водн.)} вместо воды в процессе обработки, и 25-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента при очистке с получением очищенного указанного в заголовке соединения (11,8 мг, выход 76%). МС (apci) m/z=499,2 (M+H).

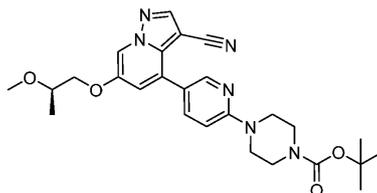
Пример 234.



6-(2-изопропоксиэтокси)-4-(6-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 232, заменяя 6-метоксиникотинальдегид на тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид, используя насыщенный NaHCO_{3(водн.)} вместо воды при обработке, и 25-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента при очистке с получением очищенного указанного в заголовке соединения (11,8 мг, выход 75%). МС (apci) m/z=505,2 (M+H).

Пример 235.

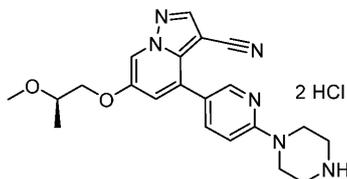


трет-Бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-метоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В холодный (0°C) раствор трет-бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 116; 120 мг, 0,251 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) добавляли NaH_(тв) (18,1 мг, 0,752 ммоль) и перемешивали в течение 25 мин при 0°C перед добавлени-

ем йодметана (47,04 мкл, 0,752 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при температуре окружающей среды. Полученную смесь гасили добавлением MeOH (0,5 мл), а затем очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-90% АСН/вода в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (102,2 мг, выход 83%). МС (apci) $m/z=493,3$ (M+H).

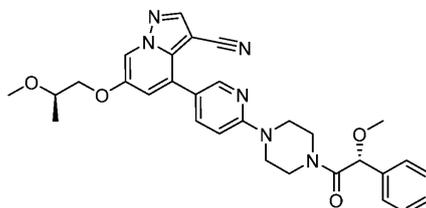
Пример 236.



дигидрохлорид (R)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил(R)-4-(5-(3-циано-6-(2-метоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 235; 74 мг, 0,119 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 5-6 М HCl в изо-PrOH (4 мл, 20,0 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Суспензию упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (86,7 мг, выход 91%). МС (apci) $m/z=393,2$ (M+H).

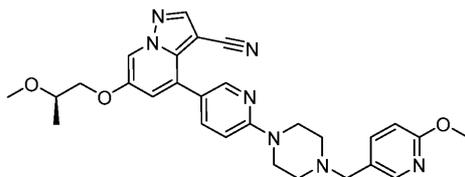
Пример 237.



4-(6-(4-((R)-2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-метоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида (R)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 236; 10,0 мг, 0,0215 ммоль) в ДХМ (300 мкл) последовательно добавляли (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту (5,36 мг, 0,0322 ммоль), DIEA (15 мкл, 0,086 ммоль) и NATU (12,3 мг, 0,0322 ммоль). После перемешивания в течение 17 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (10-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10,4 мг, выход 90%). МС (apci) $m/z=541,2$ (M+H).

Пример 238.



(R)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

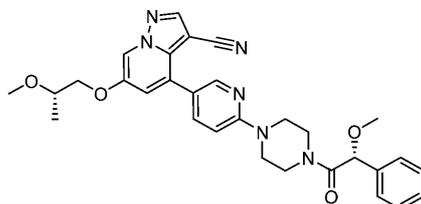
В раствор дигидрохлорида (R)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 236; 9,4 мг, 0,020 ммоль) в DCE (300 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (5,5 мг, 0,040 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (13 мг, 0,061 ммоль), а затем перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. В смесь добавляли MeOH (500 мкл) и очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (10-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9,3 мг, выход 90%). МС (apci) $m/z=514,3$ (M+H).

Соединения в табл. Т получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 238, заменяя 6-метоксиникотинальдегид соответствующим альдегидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, и продолжительность реакции корректировали соответственно. После хроматографической очистки с использованием соответствующего градиента элюента получали указанные в заголовке соединения.

Таблица Т

№ Препарата	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
239		(R)-4-(6-(4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	518,2 (M+H)
240		(R)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	514,2 (M+H)
241		(R)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(4-((5-метилпиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	498,2 (M+H)

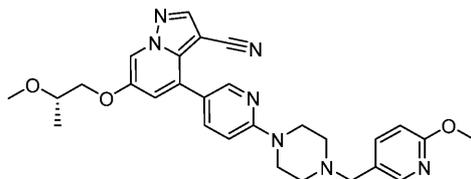
Пример 242.



4-(6-(4-((R)-2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-метоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида (S)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P56; 10,4 мг, 0,0223 ммоль) в ДХМ (300 мкл) последовательно добавляли (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту (5,57 мг, 0,0335 ммоль), DIEA (15,6 мкл, 0,0894 ммоль) и NATU (12,7 мг, 0,0335 ммоль). После перемешивания в течение 17 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (10-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке. Неочищенное соединение подвергали повторной обращенно-фазовой хроматографии C18 (5-95% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1,6 мг, 13% выход). МС (арси) m/z=541,3 (M+H).

Пример 243.

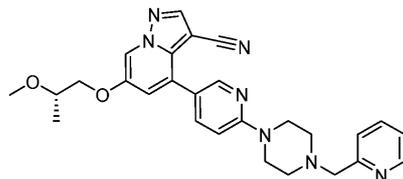


(S)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида (S)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P56; 21 мг, 0,036 ммоль) в DCE (400 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (9,9 мг, 0,072 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (23 мг, 0,11 ммоль), а затем перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (0-100% ацетон/смесь изомеров гексана в ка-

честве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (8,5 мг, выход 46%). МС (apci) $m/z=514,2$ (M+H).

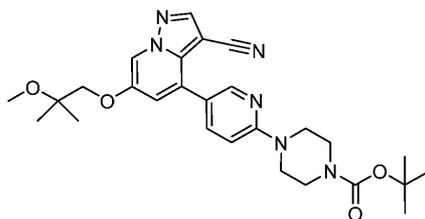
Пример 244.



(S)-6-(2-метоксипропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 243, заменяя 6-метоксиникотинальдегид на пиколинальдегид для получения очищенного соединения, указанного в заголовке (8,2 мг, выход 47%). МС (apci) $m/z=484,2$ (M+H).

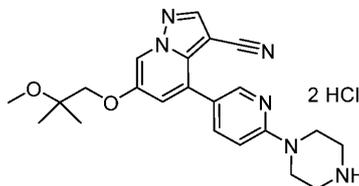
Пример 245.



трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-метокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В холодный (0°C) раствор трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 152; 68 мг, 0,138 ммоль) в ДМФА (1,4 мл) добавляли $\text{NaNH}_{2(\text{тв})}$ (9,94 мг, 0,414 ммоль) и перемешивали в течение 25 мин при 0°C перед добавлением йодметана (25,9 мкл, 0,414 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 90 мин при температуре окружающей среды. В полученную смесь добавляли MeOH (500 мкл), а затем очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-90% ACN/вода в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (52,5 мг, выход 75%). МС (apci) $m/z=507,3$ (M+H).

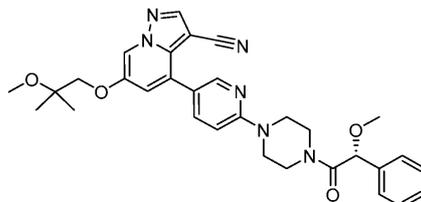
Пример 246.



дигидрохлорид 6-(2-метокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-(2-метокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 245; 67 мг, 0,132 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 5-6 М HCl в изо-PrOH (4 мл, 20,0 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Раствор упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (63,5 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=407,2$ (M+H).

Пример 247.

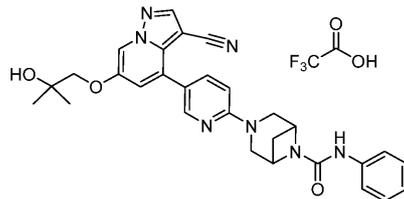


(R)-6-(2-метокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(2-метокси-2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В суспензию дигидрохлорида 6-(2-метокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 246; 10,4 мг, 0,0217 ммоль) в ДХМ (300 мкл) последовательно добавляли (R)-2-метокси-2-фенилуксусную кислоту (5,41 мг, 0,0325 ммоль), DIEA (15,1 мкл, 0,0868 ммоль) и NATU (12,4 мг, 0,0325 ммоль). После перемешивания в течение 17 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на сили-

кагеле (0-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (11,9 мг, выход 99%). МС (apci) $m/z=555,3$ (M+H).

Пример 248.

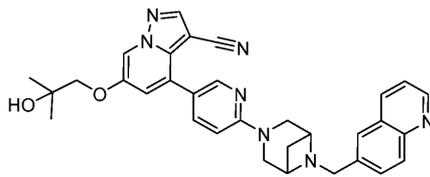


2,2,2-трифторацетат 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-фенил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамид.

К суспензии дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43, 0,030 г, 0,063 ммоль) в DMA (0,75 мл) добавляли триэтиламин (0,044 мл, 0,31 ммоль), а затем изоцианатобензол (9 мг, 0,075 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой. После разделения фаз водный слой экстрагировали ДХМ. Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали с использованием ВЭЖХ Gilson Prep (5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,019 г, выход 48,0%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,41 (м, 1H), 8,20-8,22 (м, 2H), 8,00-8,03 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,18-7,22 (м, 3H) 6,99-7,03 (м, 2H), 4,56 (м, 2H), 4,39-4,42 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,69-3,75 (м, 2H), 2,80-2,84 (м, 1H), 1,60-1,62 (м, 1H), 1,38 (с, 6H). МС (apci) $m/z=524,2$ (M+H).

Пример 249.

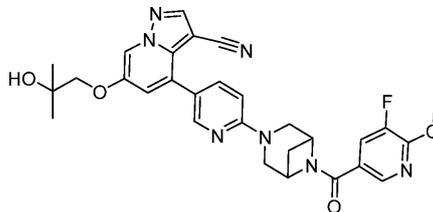


6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(хиолин-6-илметил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К суспензии дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43, 25 мг, 0,0524 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,3 мл) добавляли хиолин-6-карбальдегид (8,23 мг, 0,0524 ммоль), а затем триацетоксигидроборат натрия (33,3 мг, 0,157 ммоль) при температуре окружающей среды. После 4 ч перемешивания реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, а затем 0-100% [20% MeOH с 2% NH_4OH] в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (14,8 мг, выход 51,8%).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,76 (м, 1H), 8,33 (м, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,22-8,25 (м, 2H), 7,96-7,99 (д, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,75-7,80 (м, 2H), 7,43-7,47 (м, 4H), 7,24 (д, 1H), 6,77-6,80 (д, 1H), 3,83-3,92 (м, 8H), 3,59-3,64 (д, 2H), 2,71-2,78 (м, 1H), 1,69-1,72 (д, 1H), 1,33 (с, 6H). МС (apci) $m/z=546,3$ (M+H).

Пример 250.

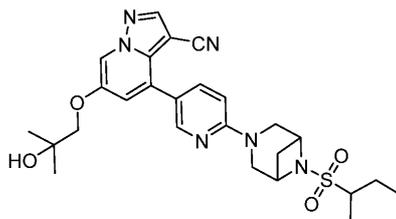


4-(6-(6-(5-фтор-6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К суспензии дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43, 25 мг, 0,05237 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 5-фтор-6-метоксиникотиновую кислоту (11,7 мг, 0,069 ммоль), NATE (23,9 мг, 0,063 ммоль) и DIEA (36 мкл, 0,21 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение двухчасов реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/MeOH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (15,4 мг, выход 52,8%).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,39-8,41 (д, 1H), 8,28-8,30 (м, 2H), 8,25-8,27 (д, 1H), 7,71-7,77 (м, 2H), 7,25-7,27 (д, 1H), 6,73-6,76 (д, 1H), 4,86-4,95 (уш.м, 1H), 4,66-4,75 (уш.м, 1H), 4,18-4,29 (уш.м, 1H), 3,60-3,77 (м, 3H), 2,91-2,99 (м, 1H), 1,73-1,79 (д, 1H), 1,32 (с, 6H). МС (apci) $m/z=558,2$ (M+H).

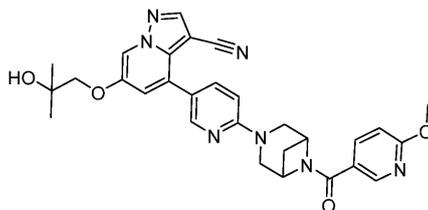
Пример 251.



4-(6-(6-(втор-бутилсульфонил)-3,6-диазабигцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К суспензии дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабигцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43, 0,0278 г, 0,0582 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли триэтиламин (0,032 мл, 0,233 ммоль), а затем втор-бутилсульфонилхлорид (10,0 мг, 0,064 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч в реакционную смесь добавляли дополнительное количество количеством триэтиламина (15,8 мкл, 0,116 ммоль) и втор-бутилсульфонилхлорида (20,0 мг, 0,128 ммоль), и перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительных 17 ч. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ Gilson (5-95% вода/АСН с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Желаемые фракции затем объединяли и распределяли между 4:1 ДХМ:РА, и насыщенным водным NaHCO_3 . Органические экстракты объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (7,5 мг, выход 23,3%). МС (apci) $m/z=525,2$ (M+H).

Пример 252.

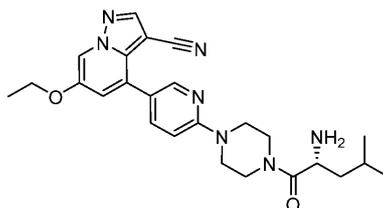


6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабигцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К суспензии дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабигцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43, 0,6 г, 1,26 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли 2-метокси-5-пиридинкарбоновую кислоту (0,231 г, 1,51 ммоль), НАТУ (0,573 г, 1,51 ммоль) и DIEA (0,876 мл, 5,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, а затем добавляли дополнительное количество DIEA (0,220 мл, 1,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (40 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (40 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали с использованием хроматографии на силикагеле (используя 0-10% EtOAc/MeOH в качестве градиента элюента). Выделенный продукт растворяли в ДХМ (10 мл), добавляли активированным углем, фильтровали через Celite® и промывали ДХМ. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта. (470 мг, выход 69,3%).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8,60-8,65 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H), 8,28-8,31 (д, 1H), 7,91-7,95 (м, 1H), 7,73-7,78 (м, 1H), 7,23-7,25 (м, 1H), 6,81-6,85 (м, 1H), 6,65-6,69 (д, 1H), 4,84-4,94. (уш.м, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,51-4,63 (уш. м, 1H), 4,04-4,20 (уш. м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,83 (с, 2H) 3,60-3,63 (м, 2H), 3,42-3,53 (уш.м, 1H), 2,75-2,85 (м, 1H), 1,63-1,69 (м, 1H), 1,18 (с, 6H). МС (apci) $m/z=540,2$ (M+H).

Пример 253.



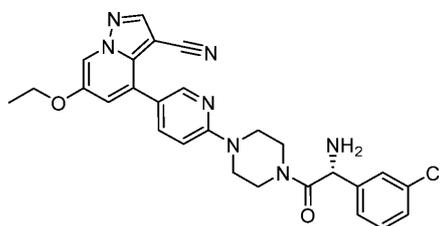
4-(6-(4-(D-лейцил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(R)-(1-(4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата. В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила

(интермедиат P74; 64 мг, 0,184 ммоль) в ДМФА (4 мл) последовательно добавляли НАТУ (138 мг, 0,36 ммоль), (трет-бутоксикарбонил)-D-лейцин (42,5 мг, 0,184 ммоль) и DIEA (192 мкл, 1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали, добавляли насыщенный NaHCO₃ и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (39 мг, выход 38%). МС (apci) m/z=562,3 (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(4-(D-лейцил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(R)-(1-(4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил) карбамата (стадия 1; 39 мг, 0,069 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали, добавляли насыщенный NaHCO₃ и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали с получением очищенного указанного в заголовке соединения. (25 мг, выход 78%). МС (apci) m/z=462,3 (M+H).

Пример 254.

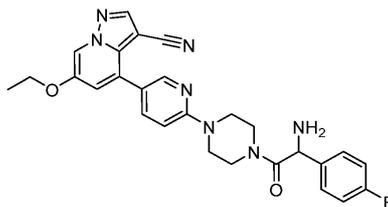


(R)-4-(6-(4-(2-амино-2-(3-хлорфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(R)-(1-(3-хлорфенил)-2-(4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата. В раствор 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P73; 261,9 мг, 0,7517 ммоль) в ДМФА (7,5 мл) добавляли 2 (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3-хлорфенил)уксусную кислоту (429,6 мг, 1,503 ммоль) и НАТУ (571,6 мг, 1,503 ммоль), затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли EtOAc, затем экстрагировали водой (3x) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на стадии 2 без дополнительной очистки (предполагаемый количественный выход). МС (apci) m/z=616,3 (M+H).

Стадия 2: получение (R)-4-(6-(4-(2-амино-2-(3-хлорфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил. Неочищенный трет-бутил(R)-(1-(3-хлорфенил)-2-(4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат (стадия 1; 0,7517 ммоль) растворяли в 1:1 ДХМ:ТФК (7,5 мл), перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-90% воды-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, разбавляли 4:1 ДХМ:изо-PrOH и экстрагировали насыщенным NaHCO_{3(водн.)}. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток требовал дальнейшей очистки хроматографией на силикагеле (используя 1-30% ДХМ-MeOH с 2% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (110,4 мг, выход 28%). МС (apci) m/z=516,2 (M+H).

Пример 255.



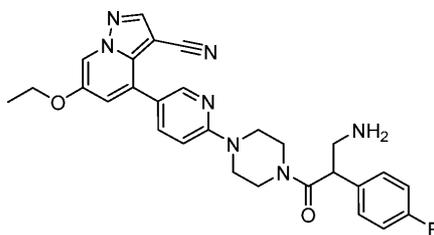
4-(6-(4-(2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(2-(4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)карбамата. В смесь 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P73; 53 мг, 0,15 ммоль), (R)-N-

(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (41 мг, 0,15 ммоль) и НАТУ (174 мг, 0,46 ммоль) в ДХМ (761 мкл) добавляли DIEA (106 мкл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% ДХМ/MeOH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (рацемизация происходила в данных условиях) (87 мг, выход 95%). МС (арси) $m/z=500,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(4-(2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. В раствор трет-бутил(2-(4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)карбамата (стадия 1; 87 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1,45 мл) добавляли ТФК (112 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в дихлорметане/смеси изомеров гексана, затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения, предполагая количественный выход. МС (арси) $m/z=500,2$ (M+H).

Пример 256.

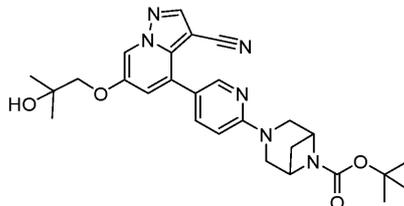


4-(6-(4-(3-амино-2-(4-фторфенил)пропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(3-(4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)-3-оксопропил)карбамата. В смесь 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P73; 42 мг, 0,12 ммоль), 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторфенил)пропановой кислоты (34 мг, 0,12 ммоль) и НАТУ (138 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (603 мкл) добавляли DIEA (42 мкл, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, а затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ с 0-1% NH_4OH в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли, упаривали при пониженном давлении, а затем растирали со смесью изомеров гексана для получения очищенного указанного в заголовке соединения (42 мг, выход 57%). МС (арси) $m/z=514,3$ (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(4-(3-амино-2-(4-фторфенил)пропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(3-(4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)-3-оксопропил)карбамата (стадия 1; 42 мг, 0,068 ммоль) в ДХМ (684 мкл) добавляли ТФК (53 мкл) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали напрямую хроматографией на силикагеле (используя 0-10% $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ с 0-1% NH_4OH в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли, упаривали при пониженном давлении, затем растирали со смесью изомеров гексана для получения очищенного указанного в заголовке соединения (35, количественный выход). МС (арси) $m/z=514,2$ (M+H).

Пример 257.



трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P42; 1,70 г, 8,55 ммоль), трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (1,70 г, 8,55 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (7,88 г, 57,0 ммоль) в ДМСО (7 мл) перемешивали 12 ч при 90°C. Полученную густую суспензию разбавляли дополнительным количеством ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 12 ч при 90°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (100 мл). Водную смесь промывали ДХМ Объединенные органи-

ческие экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-80% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве градиентной элюентной системы) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,87 г, выход 100%). МС (apci) $m/z=505,2$ (M+H).

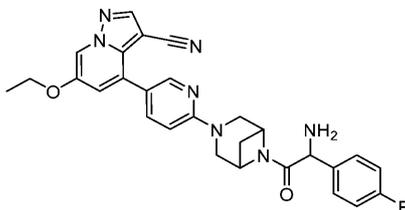
Пример 258.



дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (пример 257; 3,05 г, 6,04 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (15,1 мл, 60,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре окружающей среды, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ и толуолом, а затем обрабатывали ультразвуком перед упариванием при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлорида (2,44 г, количественный выход). МС (apci) $m/z=405,2$ (M+H).

Пример 259.



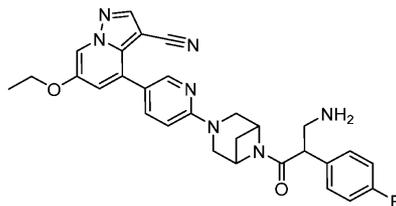
4-(6-(6-(2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(2-(3-(5-(3-циано-6-этоксипирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)карбамата.

В смесь 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P75; 30 мг, 0,083 ммоль), (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (22 мг, 0,083 ммоль) и HATU (95 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (416 мкл) добавляли DIEA (58 мкл, 0,33 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой и фильтровали под вакуумом. Собранные твердые вещества растворяли в ДХМ, сушили над безводным $Na_2SO_{4(тв)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (рацемизация происходила в данных условиях) (15 мг, выход 29%). МС (apci) $m/z=512,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(6-(2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(2-(3-(5-(3-циано-6-этоксипирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)карбамата (стадия 1; 15 мг, 0,025 ммоль) в ДХМ (245 мкл) добавляли ТФК (19 мкл) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали напрямую хроматографией на силикагеле (используя 0-10% $CHCl_3/MeOH$ с 0-1% NH_4OH в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ/смеси изомеров гексана, затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2 мг, 16% выход). МС (apci) $m/z=512,2$ (M+H).

Пример 260.

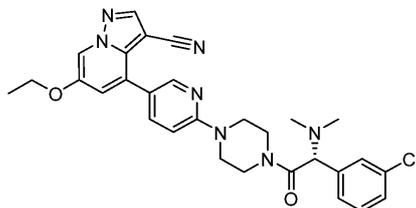


4-(6-(6-(3-амино-2-(4-фторфенил)пропаноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали, используя аналогичную двухстадийную методику, описанную в примере 259, заменяя (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-

фторфенил)уксусную кислоту на 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторфенил)пропановую кислоту и с использованием меньшего количества DIEA (2 экв.) на стадии 1. Растирание со смесью изомеров гексана на конечной стадии давало указанное в заголовке соединения (34 мг, общий выход 69%). МС (арсі) $m/z=526,2$ (M+H).

Пример 261.



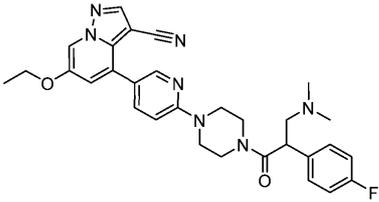
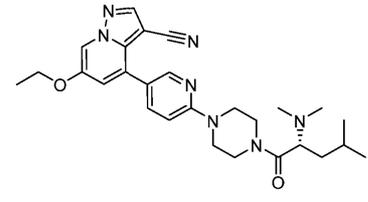
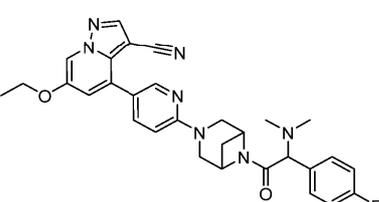
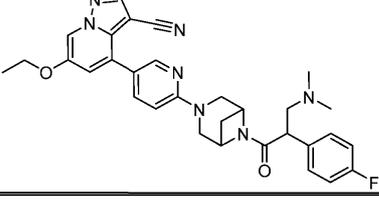
(R)-4-(6-(4-(2-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь (R)-4-(6-(4-(2-амино-2-(3-хлорфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 254; 56,8 мг, 0,110 ммоль) в 1:1 ДХМ:MeOH (1,1 мл) последовательно добавляли формальдегид (82,7 мкл, 1,10 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (117 мг, 0,550 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и экстрагировали смесью 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, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (47,8 мг, выход 80%). МС (арсі) $m/z=544,3$ (M+H).

Соединения в табл. U получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза примера 261, с заменой (R)-4-(6-(4-(2-амино-2-(3-хлорфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила соответствующим амином примера, приведенного в таблице. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС, а продолжительности реакции (и потребность в дополнительных количествах реагентов) корректировали соответствующим образом. Указанные в заголовке соединения выделяли после хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента. Где отмечено (*)- и в случае, если с помощью хроматографической очистки не выделили соль ТФК указанного в заголовке соединения, вторичную основную обработку после хроматографической очистки, использованной в примере 261, не проводили.

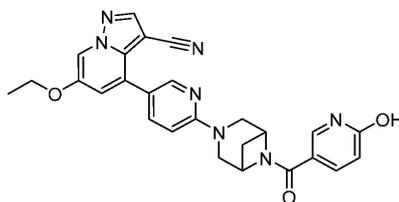
Таблица U

№ Примера	Использованный амин	Структура	Химическое название	МС (арсі) m/z
262	Пр. 255		4-(6-(4-(2-(диметиламино)-2-(4-фторфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	528,30 (M+H)

263	Пр. 256		4-(6-(4-(3-(диметиламино)-2-(4-фторфенил)пропаноил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразол о[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	542,30 (M+H)
264	Пр. 264		4-(6-(4-(диметил-D-лейцил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразол о[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	490,30 (M+H).
265	Пр. 259		4-(6-(6-(2-(диметиламино)-2-(4-фторфенил)ацетил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразол о[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	540,2 (M+H)
266	Пр. 260		4-(6-(6-(3-(диметиламино)-2-(4-фторфенил)пропаноил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразол о[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	554,2 (M+H)
			ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразол о[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	

* Очистку осуществляли с использованием обращенно-фазовой хроматографии C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК) с последующей вторичной хроматографией на силикагеле (2-5% MeOH в ДХМ).

Пример 267.



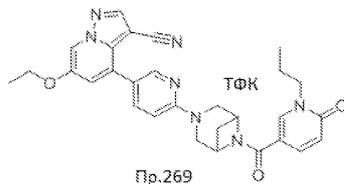
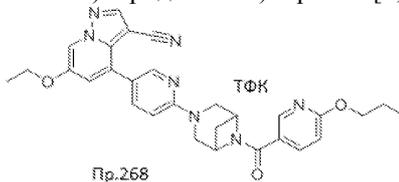
6-этокси-4-(6-(6-(6-гидроксиникотиноил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В сосуде под давлением смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р6; 0,266 г, 0,941 ммоль), бис-(2,2,2-трифторацетат) (3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-6-ил)(6-гидроксипиридин-3-ил)метанона (интермедиат R; 0,172 г) 0,385 ммоль) и ТЕА (2,19 мл, 15,7 ммоль) суспендировали в ДМСО (5 мл). Сосуд герметично закрывали, а затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Добавляли дополнительное количество ТЕА (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 дней в герметичном сосуде. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь разбавляли ДХМ и гасили насыщенным NH₄Cl_(водн.). Погашенную смесь экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{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) и снова хроматографией на силикагеле (используя 0-25% ((9:1 MeOH/NH₄OH) в ДХМ) в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (117 мг, выход 63%). МС (apci) m/z=482,2 (M+H).

Пример 268: 2,2,2-трифторацетат 6-этокси-4-(6-(6-(6-пропоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила и

пример 269: 2,2,2-трифторацетат 6-этокси-4-(6-(6-(6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

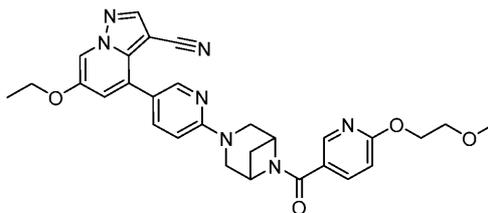


В раствор 6-этокси-4-(6-(6-(6-гидроксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 267; 8 мг, 0,017 ммоль) в ДМСО (0,4 мл) добавляли NaH (0,6 мг, 0,025 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды. В полученную суспензию добавляли 1-йодпропан (17 мкл, 0,17 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 85°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили насыщенным NH₄Cl_(водн.). Двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (3x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{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 независимым получением указанных в заголовке соединений, представляющих собой продукты сочетания таутомерного исходного вещества. Пример 268: 2,2,2-трифторацетат 6-этокси-4-(6-(6-(6-пропоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (1,2 мг, выход 14%). ЖХМС (apci): T_r=2,01 мин, m/z=524,2 (M+H).

Пример 269.

2,2,2-Трифторацетат 6-этокси-4-(6-(6-(6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (4,8 мг, выход 55%). ЖХМС (apci): T_r=1,73 мин, m/z=524,2 (M+H).

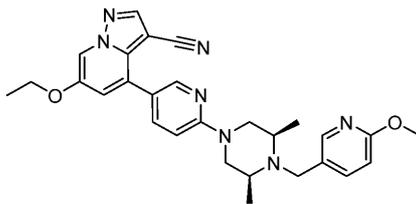
Пример 270.



6-этокси-4-(6-(6-(6-(2-метоксиэтокси)никотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-этокси-4-(6-(6-(6-гидроксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 267; 18 мг, 0,037 ммоль) в ДМСО (0,4 мл) добавляли NaH (1,8 мг, 0,075 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды. В полученную суспензию добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (40 мкл, 0,037 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 85°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили насыщенным NH₄Cl_(водн.). Двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (3x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв.)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя 0-30% MeOH/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,5 мг, 12% выход). МС (apci) m/z=540,2 (M+H).

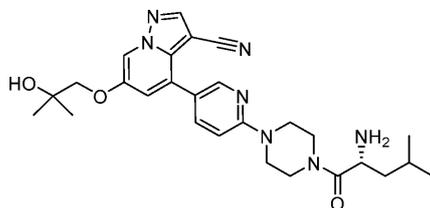
Пример 271.



6-этокси-4-(6-((3S,5R)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P6; 14,6 мг, 0,0518) и бис-(2,2,2-трифторацетата) (2S,6R)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,6-диметилпиперазина (интермедиат R17; 36 мг, 0,078 ммоль) и K_2CO_3 (тв) (71,6 мг, 0,518 ммоль) в ДМСО (104 мкл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) и снова хроматографией на силикагеле (используя 0-20% MeOH в ДХМ с 2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5,45 мг, 21% выход). МС (арси) $m/z=498,3$ (M+H).

Пример 272.

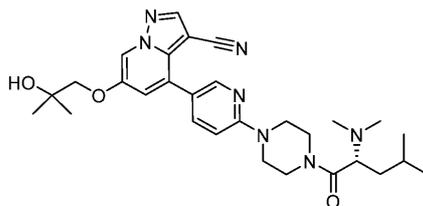


4-(6-(4-(D-лейцил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(R)-(1-(4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата. В раствор бис-ТФК-соли 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (81 мг, 0,206 ммоль) в ДХМ (6 мл) последовательно добавляли (трет-бутоксикарбонил)-D-лейцин (47,7 мг, 0,206 ммоль), HATU (94,2 мг, 0,248 ммоль) и DIEA (216 мкл, 1,24 ммоль), затем перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Полученную 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, собирали, добавляли насыщенный $NaHCO_3$ и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органические вещества сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии, предполагая количественный выход. МС (арси) $m/z=606,4$ (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(4-(D-лейцил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(R)-(1-(4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридина-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (стадия 1, предполагаемо 125 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. После упаривания 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). Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали, добавляли насыщенный $NaHCO_3$ и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органические вещества сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (34 мг, 33% выход за 2 стадии). МС (арси) $m/z=506,3$ (M+H).

Пример 273.

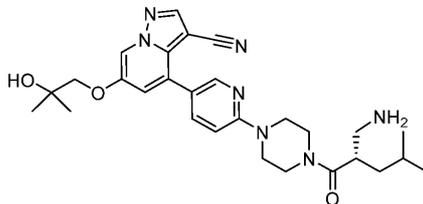


4-(6-(4-(диметил-D-лейцил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь 4-(6-(4-(D-лейцил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (34 мг, 0,067 ммоль) и формальдегида (50,1 мкл, 0,672 ммоль) в ДХМ (672 мкл) добавляли $NaBH(AcO)_3$ (71,3 мг, 0,336 ммоль). После перемешивания в течение ночи при

температуре окружающей среды реакционную смесь 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, собирали, добавляли насыщенный NaHCO_3 и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органические вещества сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (31 мг, выход 86%). МС (apci) $m/z=534,3$ (M+H).

Пример 274.



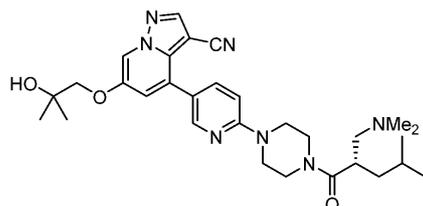
(S)-4-(6-(4-(2-(аминометил)-4-метилпентаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(S)-(2-(4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси))пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)-4-метилпентил)карбамата. В раствор гидрохлорида 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P39; 52 мг, 0,112 ммоль) в ДМФА (4 мл) последовательно добавляли HATU (51,0 мг, 0,151 ммоль), (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-метилпентановую кислоту (30,2 мг, 0,123 ммоль) и DIEA (77,9 мкл, 0,447), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную 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, собирали, добавляли насыщенный NaHCO_3 и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органические вещества сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (51 мг, выход 74%). МС (apci) $m/z=620,4$ (M+H).

Стадия 2: получение (S)-4-(6-(4-(2-(аминометил)-4-метилпентаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил. В раствор трет-бутил(S)-(2-(4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)-4-метилпентил)карбамата (стадия 1; 51 мг, 0,082 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. После упаривания при пониженном давлении реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции,

содержащие желаемый продукт, собирали, добавляли насыщенный NaHCO_3 и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органические вещества сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 82%). МС (apci) $m/z=520,3$ (M+H).

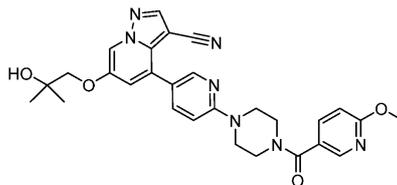
Пример 275.



(S)-4-(6-(4-(2-((диметиламино)метил)-4-метилпентаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь (S)-4-(6-(4-(2-(аминометил)-4-метилпентаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (33 мг, 0,0635 ммоль) и формальдегида (47,3 мкл, 0,635 ммоль) в ДХМ (635 мкл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (67,3 мг, 0,318 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали, добавляли насыщенный NaHCO_3 и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органические вещества сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13 мг, 37% выход). МС (apci) $m/z=548,3$ (M+H).

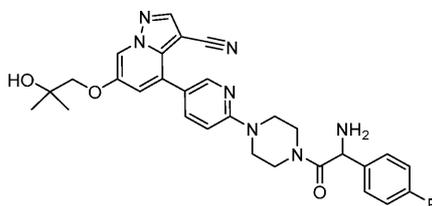
Пример 276.



6-(2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь 6-(2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P40; 25 мг, 0,064 ммоль) в ДХМ (1,3 мл) последовательно добавляли 2-метокси-5-пиридинкарбовую кислоту (11,71 мг, 0,07644 ммоль), НАТУ (29,07 мг, 0,07644 ммоль) и DIEA (44,38 мкл, 0,2548 ммоль), затем перемешивали в течение 5 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 40-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением очищенного соединения. Полученное соединение подвергли повторной хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (14,91 мг, выход 44%). МС (apci) m/z=528,2 (M+H).

Пример 277.

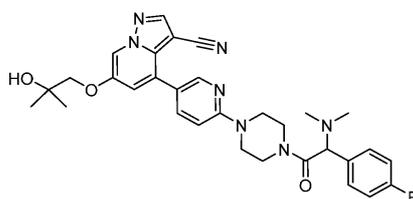


4-(6-(4-(2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(2-(4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси))пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)карбамата. В смесь гидрохлорида 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P39; 50 мг, 0,12 ммоль), (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (31 мг, 0,12 ммоль) и НАТУ (133 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (583 мкл) добавляли DIEA (122 мкл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH, промывали насыщенным NaHCO₃(водн.) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой затем сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (61 мг, выход 81%). МС (apci) m/z=644,4 (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(4-(2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. В раствор трет-бутил(2-(4-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси))пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)карбамата (стадия 1; 61 мг, 0,095 ммоль) в ДХМ (948 мкл) добавляли ТФК (73 мкл) и перемешивали в течение ночи при температура окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, затем распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO₃(водн.). Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в дихлорметане/смеси изомеров гексана, а затем упаривали при пониженном давлении, получая чистое указанное в заголовке соединение (3,4 мг, 7% выход). МС (apci) m/z=544,2 (M+H).

Пример 278.

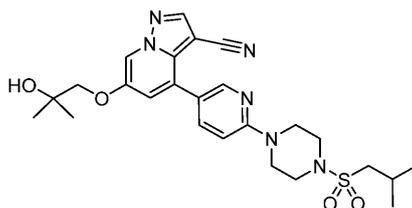


4-(6-(4-(2-(диметиламино)-2-(4-фторфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-

метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь 4-(6-(4-(2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 277; 30 мг, 0,055 ммоль) в ДХМ (552 мкл) добавляли последовательно формальдегид (16,4 мкл, 0,221 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (58,5 мг, 0,276 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь фильтровали. Полученный фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли, затем распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO_3 (водн.). 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 очищенное указанное в заголовке соединение (13,7 мг, выход 43%). МС (арси) $m/z=572,3$ (M+H).

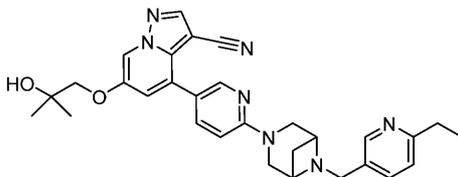
Пример 279.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(изобутилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор гидрохлорида 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P39; 24,1 мг, 0,0562 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли последовательно ТЕА (38,1 мкл, 0,281 ммоль) и изобутансульфонилхлорид (8,07 мкл, 0,0618 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 (используя 5-95% воды:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO_3 (водн.). Водные экстракты снова экстрагировали смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH (2x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (14,3 мг, выход 50%). МС (арси) $m/z=513,2$ (M+H).

Пример 280.



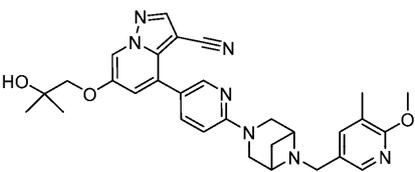
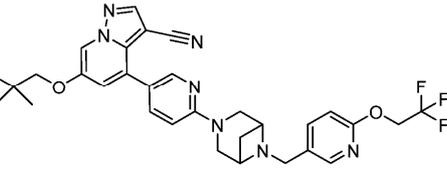
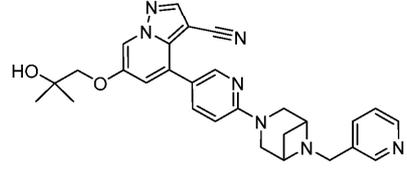
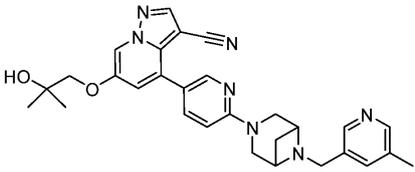
4-(6-(6-((6-этилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

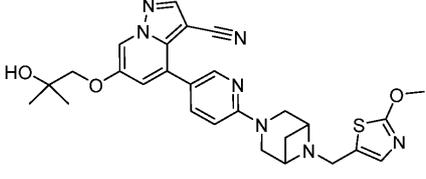
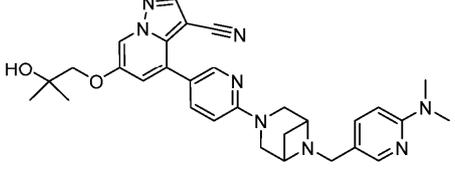
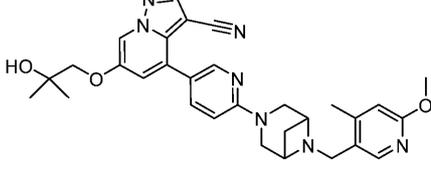
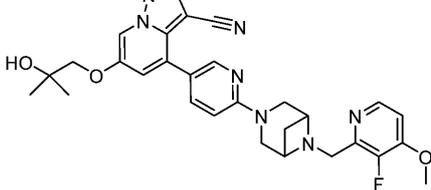
В смесь дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 20 мг, 0,042 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли последовательно 6-этилникотинальдегид (11,33 мг, 0,08379 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (26,64 мг, 0,1257 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (с использованием 0-20% ДХМ/MeOH с 2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (18,03 мг, выход 82%). МС (арси) $m/z=524,2$ (M+H). Соединения в табл. V получали с использованием способа, аналогичного описанному для получения примера 280, с заменой 6-этилникотинальдегида подходящим альдегидом и ДХМ на DCE в качестве растворителя реакции. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС. Продолжительности реакции и потребность в дополнительных количествах реагентов корректировали соответствующим образом. Где отмечено (*), добавляли несколько капель ледяной уксусной кислоты после добавления $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$. Указанные в заголовке соединения выделяли после хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента. В случае, если при хроматографии выделили соль ТФК указанного в заголовке соединения, хроматографическая очистка сопровождалась основной обработкой соли. Основные условия обработки включали распределение соли ТФК между ДХМ или 1:1 ДХМ:MeOH и насыщенным NaHCO_3 (водн.) (и при необходимости дополнительную экстракцию водой и/или насыщенным водным раствором хлорида натрия), затем отделение органических экстрактов, сушка над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтрование и упаривание при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в форме свободно-

ГО ОСНОВАНИЯ.

Таблица V

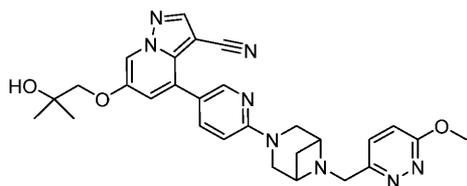
№ При мера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
281		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(4-метоксибензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	525,2 (M+H)
282		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-изопропоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	554,2 (M+H)
283		4-(6-(6-(6-(трет-бутил)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	552,4 (M+H)
284		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(5-метоксипиразин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-	527,2 (M+H)

285		карбонитрил 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	540,3 (M+H)
286		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	594,2 (M+H)
287		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	496,2 (M+H)
288		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((5-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-	510,2 (M+H)

289		<p>карбонитрил 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(2-метокситиазол-5-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил</p>	532,2 (M+H)
290		<p>4-(6-(6-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил</p>	539,25 (M+H)
291		<p>6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил</p>	540,3 (M+H)
292		<p>4-(6-(6-((3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-</p>	544,3 (M+H)

		а]пиридин-3-карбонитрил	
293		4-(6-(6-((6-хлорпиридазин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	531,2 (M+H)
294		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-((2-метоксипиридазин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	527,25 (M+H)
295		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	549,3 (M+H)
296		4-(6-(6-((6-цианопиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	521,15 (M+H)
		разол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	
297		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	511,3 (M+H)

Пример 298.

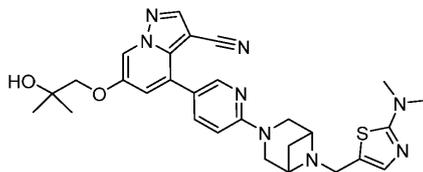


6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь 4-(6-(6-((6-хлорпиридазин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 293; 56,2 мг, 0,106 ммоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли 30 мас.% NaOMe (98,3 мкл, 0,529 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную

смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали напрямую хроматографией на силикагеле (используя 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-20% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (49,38 мг, выход 89%). МС (apci) $m/z=527,2$ (M+H).

Пример 299.

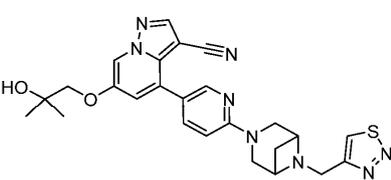
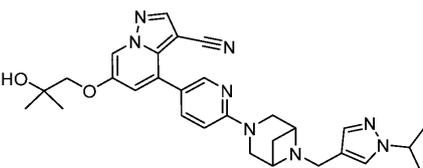
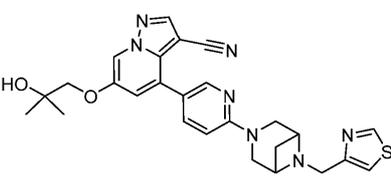
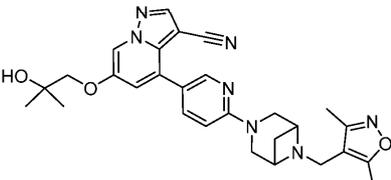


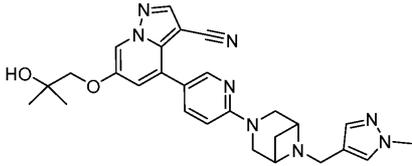
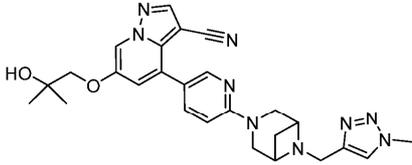
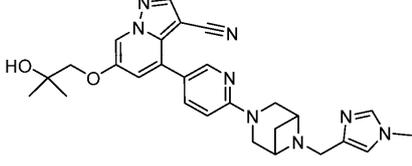
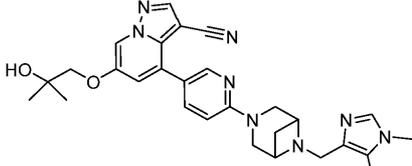
4-(6-(6-((2-(диметиламино)тиазол-5-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 52,8 мг, 0,111 ммоль) и 2-(диметиламино)тиазол-5-карбальдегида (86,38 мг, 0,5530 ммоль) в DCE (0,5 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (140,6 мг, 0,6636 ммоль). После перемешивания в течение 7 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ, экстрагировали водой, затем сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-50% ДХМ/MeOH в качестве градиента элюента) для получения очищенного указанного в заголовке соединения (54,2 мг, выход 90%). МС (apci) $m/z=545,2$ (M+H).

Соединения в табл. W были получены с использованием способа, аналогичного описанному для получения примера 299, заменяя 2-(диметиламино)тиазол-5-карбальдегид соответствующим альдегидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС. Продолжительности реакции и потребность в дополнительных количествах реагентов корректировали соответствующим образом. Там, где отмечено (*), обработку водой перед хроматографией не проводили. Указанные в заголовке соединения выделяли после хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента. В случае, если при хроматографии выделили соль ТФК указанного в заголовке соединения, хроматографическая очистка сопровождалась основной обработкой. Основные условия обработки включают растворение соли ТФК в ДХМ, содержащем ТЕА (1 мл), экстракцию водой, затем отделение органических экстрактов и упаривание при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединения в форме свободного основания.

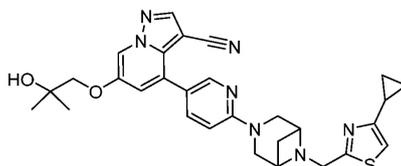
Таблица W

№ При мера	Структура	Химическое название	МС (арсі) m/z
300		4-(6-(6-((1,2,3- тиадиазол-4- ил)метил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]г ептан-3-ил)пиридин- 3-ил)-6-(2-гидрокси- 2- метилпропокси)пира зол[1,5-а]пиридин-3- карбонитрил	503,1 (M+H)
301		6-(2-гидрокси-2- метилпропокси)-4- (6-(6-((1-изопропил- 1Н-пиразол-4- ил)метил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]г ептан-3-ил)пиридин- 3-ил)пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил	527,25 (M+H)
302		6-(2-гидрокси-2- метилпропокси)-4- (6-(6-(тиазол-4- ил)метил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]г ептан-3-ил)пиридин- 3-ил)пиразол[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил	502,1 (M+H)
303		4-(6-(6-((3,5- диметилизоксазол-4- ил)метил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]г ептан-3-ил)пиридин- 3-ил)-6-(2-гидрокси- 2- метилпропокси)пира золо[1,5-а]пиридин- 3-карбонитрил	513,2 (M+H)

304		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	499,2 (M+H)
305		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3,1,0,1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H)
306		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	499,2 (M+H)
307		4-(6-(6-((1,5-диметил-1H-имидазол-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	513,2 (M+H)

308		4-(6-(6-((1,3-диметил-1Н-пирозол-4-ил)метил)-3,6-диазабичкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	513,2 (M+H)
309		4-(6-(6-((1-этил-1Н-пирозол-4-ил)метил)-3,6-диазабичкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	513,2 (M+H)
310		4-(6-(6-((1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил)метил)-3,6-диазабичкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	513,25 (M+H)
311		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((5-изопропилизоксазол-3-ил)метил)-3,6-диазабичкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	528,2 (M+H)

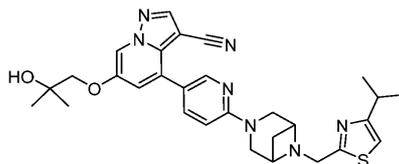
Пример 312.



4-(6-(6-((4-циклопропилтиазол-2-ил)метил)-3,6-диазабичкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабичкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 52 мг, 0,109 ммоль) и 4-циклопропилтиазол-2-карбальдегида (17,5 мкл, 0,114 ммоль) в DCE (1,09 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (69,3 мг, 0,327 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли DCE (1 мл) и добавляли дополнительное количество 4-циклопропилтиазол-2-карбальдегида (67 мкл, 0,43 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (69,3 мг, 0,327 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 1,5 ч при температуре окружающей среды, разбавляли водой (20 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$, затем экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (28,7 мг, выход 46%). МС (арси) $m/z=542,3$ (M+H).

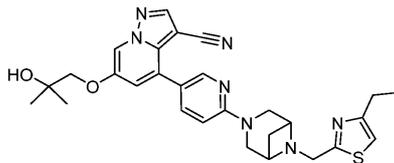
Пример 313.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((4-изопропилтиазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 52 мг, 0,109 ммоль) и 4-изопропил-1,3-тиазол-2-карбальдегида (16,9 мкл, 0,109 ммоль) в DCE (1,09 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (69,3 мг, 0,327 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли DCE (1 мл) и добавляли дополнительное количество 4-циклопропилтиазол-2-карбальдегида (67 мкл, 0,43 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (69,3 мг, 0,327 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 1,5 ч при температуре окружающей среды, разбавляли водой (20 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $\text{NaHCO}_{3(\text{водн.})}$, затем экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (27,8 мг, 45% выход). МС (арси) $m/z=544,3$ (M+H).

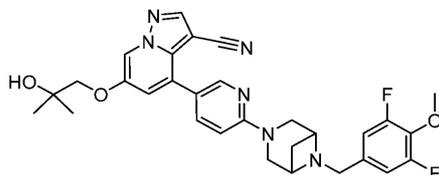
Пример 314.



4-(6-(6-((4-этилтиазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 52 мг, 0,109 ммоль) и 4-этил-2-тиазолкарбоксальдегида (46,1 мкл, 0,327 ммоль) в DCE (1,09 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (139 мг, 0,654 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая указанное в заголовке соединение в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли насыщенным $\text{NaHCO}_{3(\text{водн.})}$, затем экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (15,8 мг, выход 27%). МС (арси) $m/z=530,3$ (M+H).

Пример 315.



4-(6-(6-(3,5-дифтор-4-метоксибензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 22 мг, 0,046 ммоль) в DCE (230 мкл) добавляли последовательно 3,5-дифтор-4-метоксибензальдегид (7,932 мг, 0,04608 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (29,3 мг, 0,138 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-60% (2% $\text{NH}_4\text{OH}/20\%$ MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (13,9 мг, 54% выход). МС (арси) $m/z=561,2$ (M+H).

Соединения в табл. X получали с использованием способа, аналогичного описанному для получе-

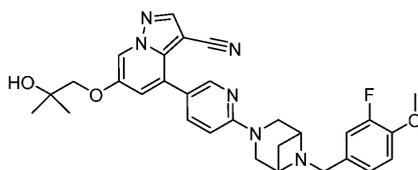
ния примера 315, с заменой 3,5-дифтор-4-метоксибенальдегида на соответствующий альдегид. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС. Продолжительности реакции и потребность в дополнительных количествах реагентов корректировали соответствующим образом. Указанные в заголовке соединения выделяли после хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента. В случае, если при хроматографии выделили соль ТФК указанного в заголовке соединения, хроматография сопровождалась основной обработкой. Основные условия обработки включали растворение соли ТФК в MeOH (1 мл), фильтрование через основную смолу (Stratospheres MP-HCO₃, 100 мг), промывание MeOH до отсутствия продукта, судя по УФ, упаривание фильтрата при пониженном давлении и последующую азеотропную отгонку остаточного количества воды с Et₂O с получением очищенного указанного в заголовке соединения в форме свободного основания.

Таблица X

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
316		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	510,2 (M+H)
317		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	564,2 (M+H)
318		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-	511,25 (M+H)

		ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	
319		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	540,3 (M+H)
320		4-(6-(6-((1H-имидазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	485,2 (M+H)
321		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((4-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	499,2 (M+H)
322		4-(6-(6-((1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-	513,2 (M+H)
		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	

Пример 323.



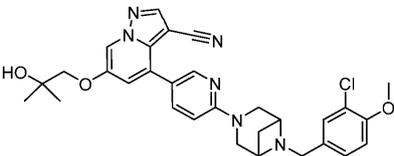
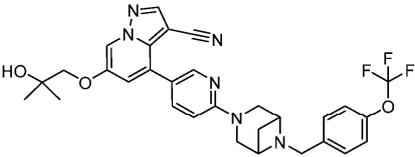
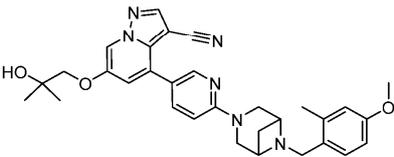
4-(6-(6-(3-фтор-4-метоксибензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Суспензию дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 32,2 мг, 0,0675 ммоль) в ДХМ (675 мкл) и DIEA (29,4 мкл, 0,169 ммоль) перемешивали в течение 5 мин при температуре окружающей среды, затем последовательно добавляли 3-фтор-4-метоксибензальдегид (20,8 мг, 0,135 ммоль) и NaBH(AsO)₃ (42,9 мг, 0,202 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь пропускали через шприцевой фильтр (0,45 мкм), промывая ДХМ до тех пор, пока в промывочных ДХМ не обнаруживали вещества, активного в УФ. Объединенные промывочные растворы ДХМ очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в гексане, затем 0-100% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (22,3 мг, выход 61%). МС (apci) m/z=543,2 (M+H).

Соединения в табл. Y получали с использованием способа, аналогичного описанному для получения примера 323, заменяя 3-фтор-4-метоксибензальдегид на соответствующий альдегид. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС и, как таковые, длительности реакции были соответственно скорректированы. Указанные в заголовке соединения выделяли после фильтрования с помощью шприце-

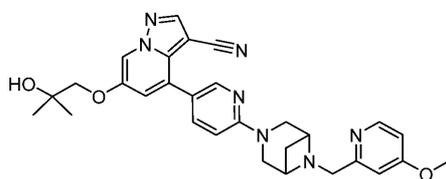
вого фильтра и хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента.

Таблица Y

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арсi) m/z
324		4-(6-(6-(3-хлор-4-метоксибензил)-3,6-диазабicyкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	559,2 (M+H)
325		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(4-(трифторметокси)бензил)-3,6-диазабicyкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	579,2 (M+H)
326		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(4-метокси-2-метилбензил)-3,6-диазабicyкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	539,2 (M+H)

327		4-(6-(6-(3-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метоксибензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	605,3 (M+H)
328		4-(6-(6-(4-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	596,3 (M+H)
329		4-(6-(6-(3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	597,2 (M+H)

Пример 330.



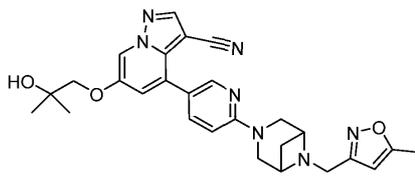
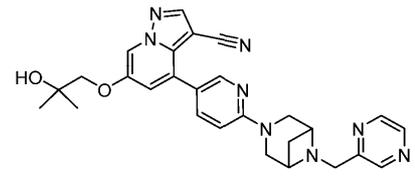
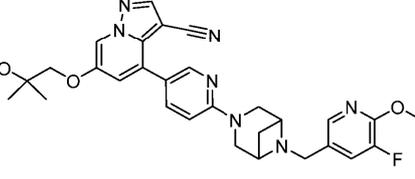
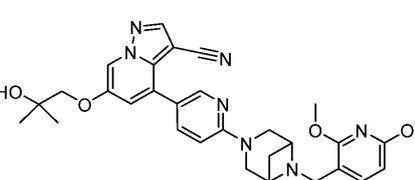
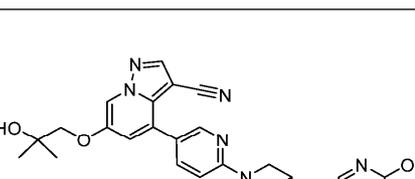
6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((4-метоксипиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Суспензию дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 30,1 мг, 0,0631 ммоль) и DIEA (27,5 мкл, 0,158 ммоль) в ДХМ (631 мкл) перемешивали в течение 5 мин при температуре окружающей среды. К реакционной смеси добавляли последовательно 4-метоксипиридинальдегид (8,65 мг, 0,0631 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (26,7 мг, 0,126 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды. Полученную суспензию разбавляли минимальным количеством ДХМ, затем по каплям добавляли MeOH до тех пор, пока смесь не стала гомогенной. Раствор ДХМ/MeOH очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в гексане, затем 0-100% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (27,2 мг, выход 82%). МС (арси) m/z=526,2 (M+H).

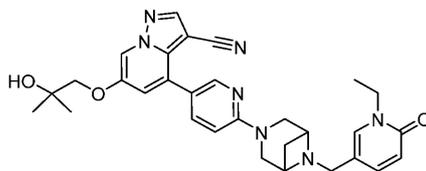
Соединения в табл. Z были получены и обработаны с использованием способа, аналогичного описанному для получения примера 330, заменяя 4-метоксипиридинальдегида соответствующим альдегидом. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС и, как таковые, длительности реакции были соответственно скорректированы. Указанные в заголовке соединения выделяли либо прямой хроматографической очисткой с использованием подходящего градиента элюента, либо, где отмечено (*), хроматографической очистке с соответствующим элюентом предшествовала водная обработка реакции, состоящая из разбавления ДХМ, экстракции насыщенным NaHCO₃(водн.), сушки органических экстрактов над безводным MgSO₄(ТВ), фильтрования и упаривания при пониженном давлении.

Таблица Z

№ Пр имера	Структура	Химическое название	МС (арсі) m/z
331		4-(6-(6-(4-(диформетокси)бензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пир азол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	561,2 (M+H).
332		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин -3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	510,2 (M+H)
333		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	570,2 (M+H).
334		4-(6-(6-((2,6-диметилпиридин-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пир азоло[1,5-	524,2 (M+H).

		а]пиридин-3-карбонитрил	
335		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H).
336		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(пиразин-2-илметил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	497,2 (M+H)
337		4-(6-(6-((6-этокси-5-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	558,3 (M+H).
338		4-(6-(6-((2,6-диметоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-	556,3 (M+H).
339		карбонитрил 4-(6-(6-((5,6-диметоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-	556,3 (M+H).

Пример 340.



4-(6-(6-((1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

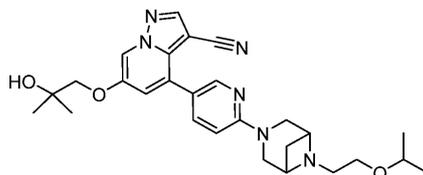
Раствор дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р43; 50 мг, 0,105 ммоль) в ДХМ (524 мкл) и ТЕА (43,8 мкл, 0,314 ммоль) перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли последовательно 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (23,7 мг, 0,157 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (44,4 мг, 0,209 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды дополнительно вводили 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды.

Полученную суспензию разбавляли ДХМ (1 мл) и промывали водой (3×1 мл). Объединенные водные экстракты экстрагировали ДХМ (1 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, пропускали через фильтр PS и упаривали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя (прибл. 1 мл остатка). Раствор разбавляли гептаном (1 мл) для образования суспензии. Суспензию фильтровали при пониженном давлении, промывая дополнительным количеством гептана (3×1 мл). Твердые вещества собирали и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (9,2 мг, 16% выход). МС (арси) $m/z=540,3$ (M+H). Соединения в табл. АА получали, выделяли и очищали с использованием способа, аналогичного описанному для получения примера 340, с заменой 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида на соответствующий альдегид. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС и, как таковые, длительности реакции были соответственно скорректированы. Указанные в заголовке соединения выделяли очищенными после фильтрования с использованием гептана или МТБЭ в качестве растворителя для промывания.

Таблица АА

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
341		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	512,3 (M+H)
342		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	512,3 (M+H)
343		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	526,2 (M+H)

Пример 344.

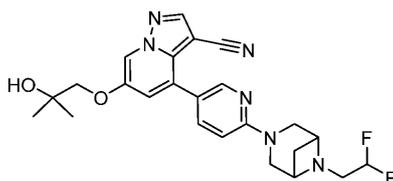


6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(2-изопропоксиэтил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К раствору дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р43; 20 мг, 0,0419 ммоль) в ДМСО (419 мкл) добавляли 2-(2-бромэтокси)пропан (21,0 мг, 0,126 ммоль) и ТЕА (28,4 мкл, 0,209 ммоль). Полученную смесь перемешивали 16 ч при 50°C, затем еще 16 ч при 70°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в гексане, затем 0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 мг,

28% выход). МС (арси) $m/z=491,3$ (M+H).

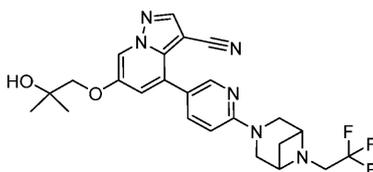
Пример 345.



4-(6-(6-(2,2-дифторэтил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К раствору дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р43; 31,3 мг, 0,0656 ммоль) в ДМФА (656 мкл) добавляли DIEA (57,1 мкл, 0,328 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Добавляли 2,2-дифторметилтрифторметансульфонат (70,2 мг, 0,328 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли Et₂O (40 мл) и промывали водой (3×10 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO_{4(тв)}, фильтровали при пониженном давлении через слой целита и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве ДХМ, а затем по каплям добавляли MeOH для получения гомогенного раствора, который очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в гексане, затем 0-100% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (9,1 мг, 30% выход). МС (арси) $m/z=469,2$ (M+H).

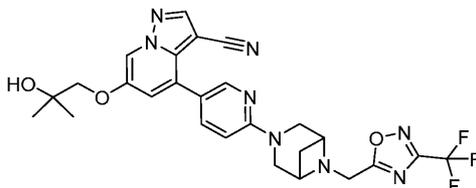
Пример 346.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(2,2,2-трифторэтил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (17,6 мг, выход 51%) получали, используя способ, обработку и очистку, аналогичные описанным в примере 345, с заменой 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната на 2,2,2-трифторэтилтрифлат. МС (арси) $m/z=487,2$ (M+H).

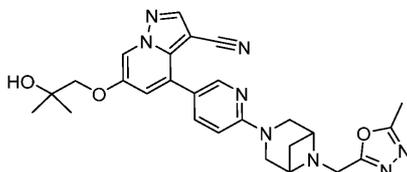
Пример 347.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-3,6-диазабицикло [3,1,1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

К раствору дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р43; 33,2 мг, 0,0695 ммоль) в ДМФА (695 мкл) добавляли DIEA (60,6 мкл, 0,348 ммоль), затем перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды перед добавлением 5-(хлорметил)-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазола (64,9 мг, 0,348 ммоль). После перемешивания полученной смеси в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли Et₂O (40 мл), затем экстрагировали водой (3×10 мл). Органические экстракты сушили над безводным MgSO_{4(тв)}, фильтровали при пониженном давлении через слой целита и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в гексане, затем 0-100% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (22,2 мг, выход 58%). МС (арси) $m/z=555,2$ (M+H).

Пример 348.

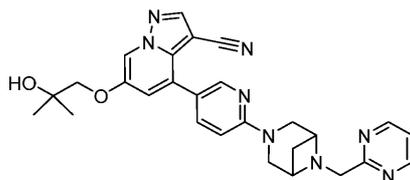


6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3,6-

диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р43; 20 мг, 0,0419 ммоль) в ДМСО (837,9 мкл) добавляли $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ (54,60 мг, 0,1676 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол (5,553 мг, 0,04189 ммоль). Полученную смесь перемешивали 16 ч при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь распределяли между ДХМ (1 мл) и водой (5 мл), а затем экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в гексане, затем 0-60% (2% $\text{NH}_4\text{OH}/20\%$ MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (10,06 мг, выход 46%). МС (арси) $m/z=501,2$ (M+H).

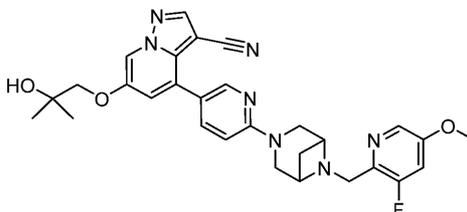
Пример 349.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(пиримидин-2-илметил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р43; 40 мг, 0,084 ммоль) в ДМФА (170 мкл) добавляли гидрохлорид 2-(хлорметил)пиримидина (0,015 г, 0,092 ммоль) и ТЕА (58 мкл, 0,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C, затем в течение дополнительных 16 ч при 70°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в воду (2 мл) и энергично перемешивали. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении через нейлоновую мембрану, промывая твердые вещества водой (2 мл) и Et_2O (2 мл). После того как водный промывочный раствор прошел через фильтр, и Et_2O был декантирован с верхней части твердых частиц (прибл., 5 мин), твердые вещества растворяли в EtOAc/MeOH и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 66%). МС (арси) $m/z=497,2$ (M+H).

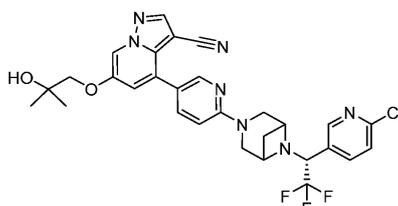
Пример 350.



4-(6-(6-((3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р43; 25,2 мг, 0,0528 ммоль) и (3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)метилметансульфоната (43,5 мг, 0,185 ммоль) в ДМСО (500 мкл) добавляли DIEA (46,0 мкл, 0,264 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре 70°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% воды-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли, разбавляли 4:1 ДХМ:изо-PrOH, а затем экстрагировали насыщенным $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (9,5 мг, выход 33%). МС (арси) $m/z=544,3$ (M+H).

Пример 351.

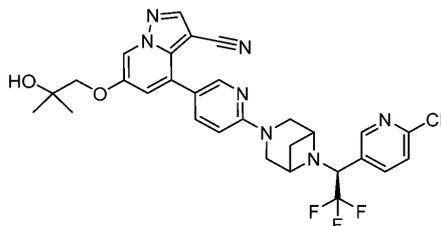


4-(6-(6-((R)-1-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-

ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь (S)-1-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (43,2 мг, 0,204 ммоль) и лутидина (25,1 мкл, 0,216 ммоль) в ACN (500 мкл) перемешивали в течение 10 мин при -42°C (охлаждающая баня с сухим льдом/ACN). В холодную смесь медленно добавляли Tf-O-Tf (35,3 мкл, 0,210 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -42°C перед добавлением раствора 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P44; 50 мг, 0,124 ммоль) и DIEA (43,2 мкл, 0,358 ммоль) в DMA (500 мкл). После перемешивания в течение 18 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с последующей повторной хроматографией на силикагеле (0-100% ДХМ в гексане, затем 0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 30% выход). МС (арси) m/z=598,2 (M+H).

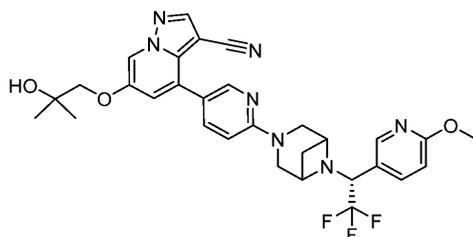
Пример 352.



4-(6-(6-((S)-1-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло [1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (41 мг, выход 56%) получали, выделяли и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 351, заменяя (S)-1-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (R)-1-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-олом. МС (арси) m/z=598,2 (M+H).

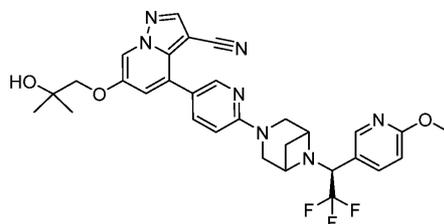
Пример 353.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((R)-2,2,2-трифтор-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(6-((R)-1-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 351); 50 мг, 0,124 ммоль) в MeOH (500 мкл) добавляли 30 мас.% NaOMe в MeOH (31,1 мкл, 0,167 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 70°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в гексане, затем 0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 91% выход). МС (арси) m/z=594,2 (M+H).

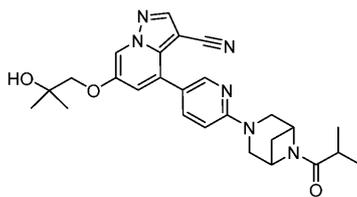
Пример 354.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((S)-2,2,2-трифтор-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (7,42 мг, выход 75%) получали, выделяли и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 353, заменяя 4-(6-(6-((R)-1-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил 4-(6-(6-((S)-1-(6-хлорпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилом (пример 352). МС (арси) m/z=594,25 (M+H).

Пример 355.

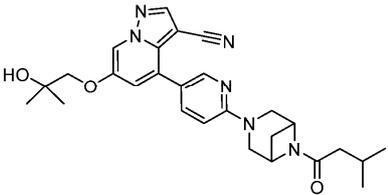


6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-изобутирил-3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

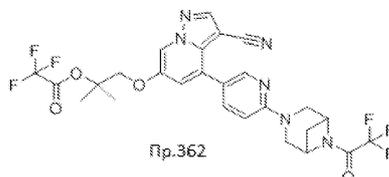
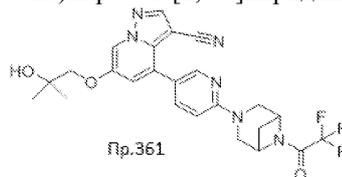
В смесь дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 20 мг, 0,0419 ммоль) и DIEA (36,5 мкл, 0,209 ммоль) в ДХМ (209 мкл) добавляли изобутирилхлорид (4,91 мг, 0,0461 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле (используя 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-20% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (9,31 мг, выход 47%). МС (apci) $m/z=475,2$ (M+H). Соединения, представленные в табл. ВВ, были получены и очищены с использованием способа, аналогичного описанному для получения примера 355, с заменой изобутирилхлорида на соответствующий хлорангидрид. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС и, как таковые, длительности реакции были соответственно скорректированы. Указанные в заголовке соединения выделяли с помощью хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента.

Таблица ВВ

№ Примера	Структура	Химическое название	МС (apci) m/z
356		4-(6-(6-(циклопропанкарбонил)-3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	473,2 (M+H)
357		4-(6-(6-(циклобутанкарбонил)-3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	487,2 (M+H)
358		4-(6-(6-(циклопентанкарбонил)-3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	501,3 (M+H)
359		4-(6-(6-(циклогексанкарбонил)-3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-	515,3 (M+H)

360		карбонитрил 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(3-метилбутаноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	489,3 (M+H)
-----	---	--	----------------

Пример 361: 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(2,2,2-трифторацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил и
 пример 362: 2,2,2-трифторацетат 1-((3-циано-4-(6-(6-(2,2,2-трифторацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ила

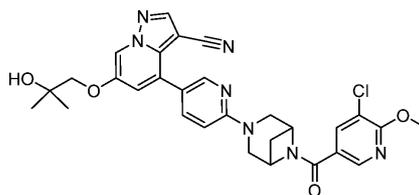


В смесь дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 50 мг, 0,105 ммоль) в ДХМ (524 мкл) добавляли ТЕА (43,8 мкл, 0,314 ммоль). Полученную суспензию охлаждали на ледяной бане, затем добавляли 2,2,2-трифторуксусным ангидридом (26,4 мг, 0,126 ммоль). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали напрямую посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-90% АСN/вода в качестве градиента элюента) с независимым получением указанных в заголовке соединений, представляющих продукты моно- и дисочетания исходного вещества:

пример 361: 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(2,2,2-трифторацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (18,3 мг, 35% выход). МС (арси) $m/z=501,2$ (M+H);

пример 362: 2,2,2-трифторацетат 1-((3-циано-4-(6-(6-(2,2,2-трифторацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ила (26,8 мг, выход 42%). МС (арси) $m/z=597,2$ (M+H).

Пример 363.



4-(6-(6-(5-хлор-6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

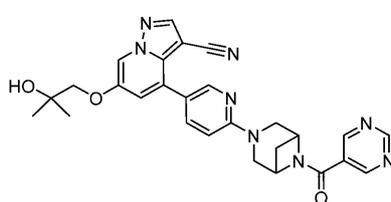
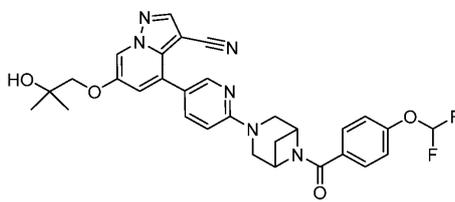
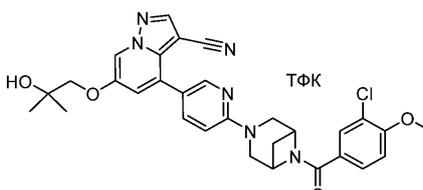
В суспензию дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 50 мг, 0,105 ммоль) в ДХМ (2 мл) последовательно добавляли 5-хлор-6-метоксиникотиновую кислоту (9,82 мг, 0,0524 ммоль), НАТУ (23,9 мг, 0,0628 ммоль) и DIEA (36,5 мкл, 0,209 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-20% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (18,3 мг, выход 61%). МС (арси) $m/z=574,2$ (M+H).

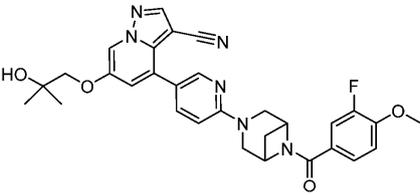
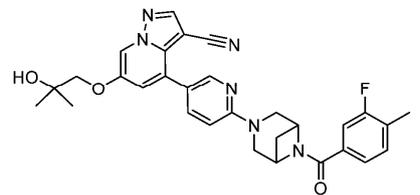
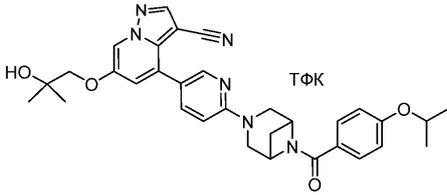
За исключением отмеченного (*), соединения в табл. СС получали с использованием способа, аналогичного описанному для получения примера 363, с заменой 5-хлор-6-метоксиникотиновой кислоты соответствующей карбоновой кислотой (1,0-1,2 экв.). Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС. Таким образом, продолжительность реакции и добавление дополнительных реагентов были соответственно скорректированы. Указанные в заголовке соединения выделяли с помощью хроматографии.

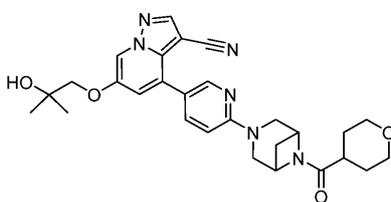
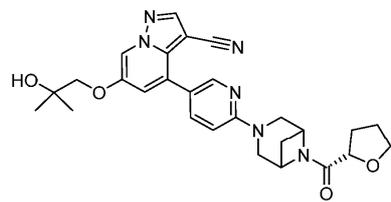
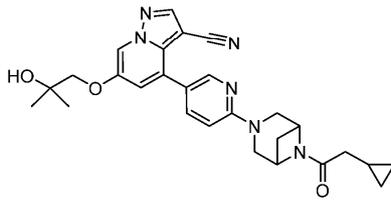
ческой очистки с использованием подходящего градиента элюента.

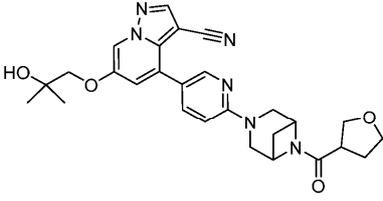
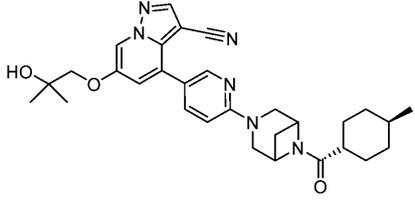
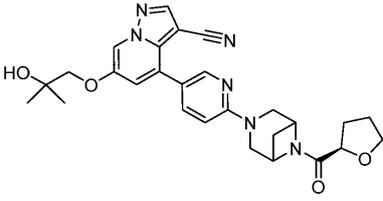
Таблица СС

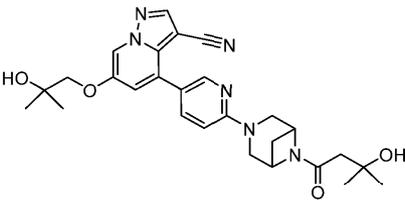
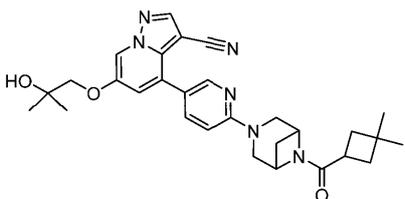
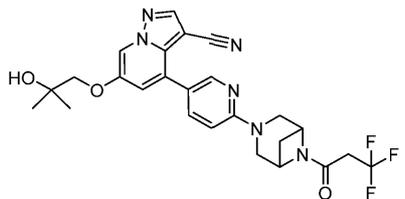
№ Примера	Структура	Химическое название	МС (арси) m/z
364		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(5-метоксипиразин-2-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	541,2 (M+H)
365		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(хиноксалин-6-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	561,2 (M+H)
366		2,2,2-трифторацетат 4-(6-(6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-	553,2 (M+H)

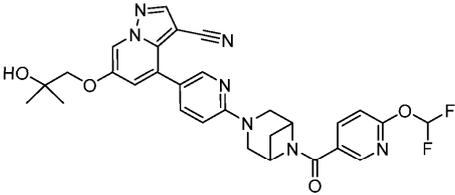
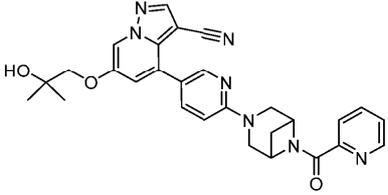
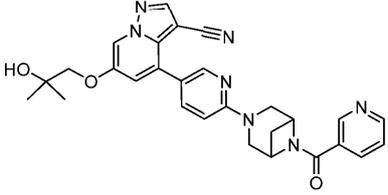
		ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс и)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	
367		6-(2-гидрокси-2-метилпропокс и)-4-(6-(6-(пиримидин-5-карбонил)-3,6-диазабicyкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	511,2 (M+H)
368		4-(6-(6-(4-(дифторметокси)бензоил)-3,6-диазабicyкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс и)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	575,2 (M+H)
369		2,2,2-трифторацетат 4-(6-(6-(3-хлор-4-метоксибензоил)-3,6-диазабicyкло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-	573,2 (M+H)

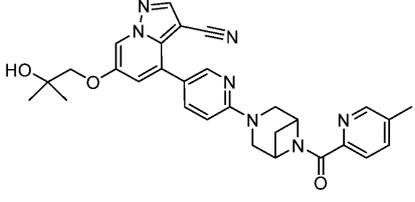
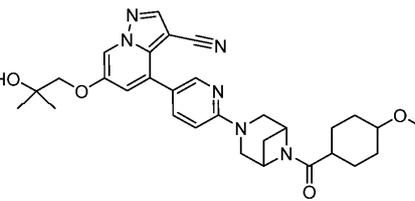
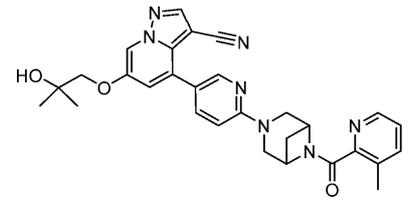
		ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс и)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	
370		4-(6-(6-(3-фтор-4-метоксибензоил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс и)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	557,2 (M+H)
371		4-(6-(6-(3-фтор-4-метилбензоил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс и)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	541,2 (M+H)
372		2,2,2-трифторацетат 6-(2-гидрокси-2-метилпропокс и)-4-(6-(6-(4-изопропоксибензоил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-	567,25 (M+H)

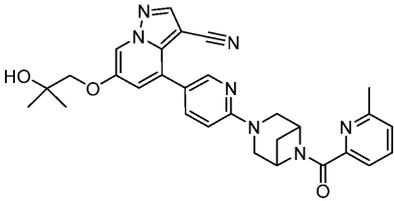
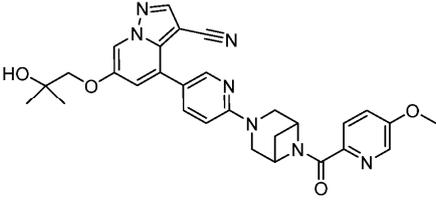
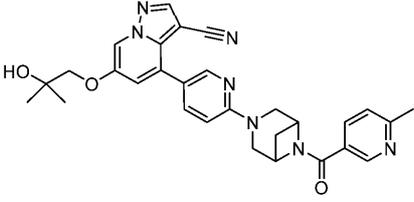
		ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила	
373		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	517,4 (M+H)
374		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	503,3 (M+H)
375		4-(6-(6-(2-циклопропилацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-	487,3 (M+H)

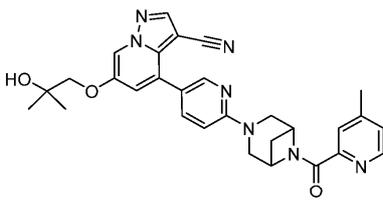
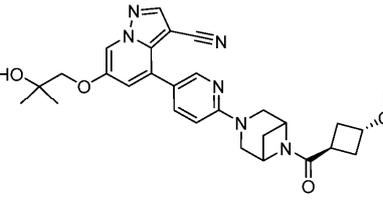
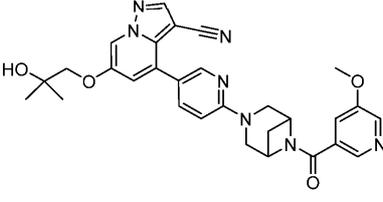
376		карбонитрил 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразол[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	503,25 (M+H)
377		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((1R, 4R)-4-метилциклогексан-1-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	529,3 (M+H)
378		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((R)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	503,25 (M+H)

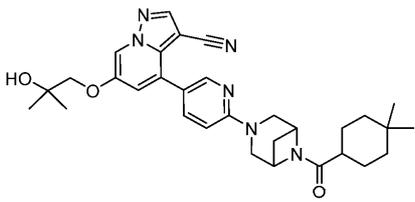
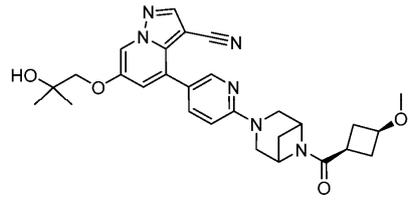
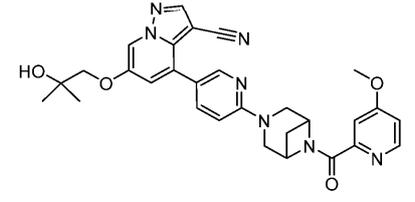
379		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-3,6-диазобисцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	505,25 (M+H) .
380		4-(6-(6-(3,3,3-диметилциклобутан-1-карбонил)-3,6-диазобисцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	515,3 (M+H)
381		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(3,3,3-трифторпропаноил)-3,6-диазобисцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	515,2 (M+H) .

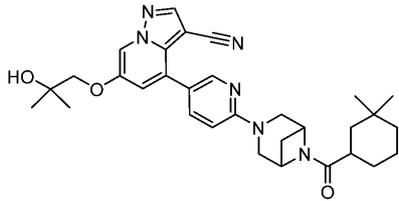
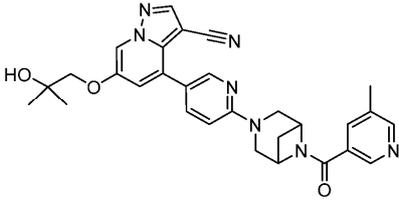
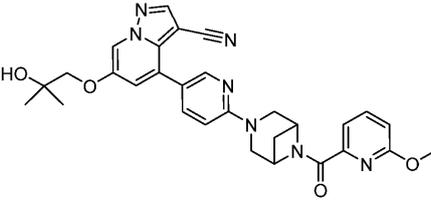
382		4-(6-(6-(6-(дифторметокси)никотиноил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	576,2 (M+H)
383		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-пиколиноил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	510,2 (M+H)
384		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-никотиноил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	510,25 (M+H)

385		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-(5-метилпиколиноил)-3,6-диазобифцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	524,2 (M+H) .
386		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-3,6-диазобифцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	545,3 (M+H) .
387		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-(3-метилпиколиноил)-3,6-диазобифцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	524,2 (M+H) .

388		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метилпиколиноил)-3,6-дизабцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	524,2 (M+H) .
389		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(5-метоксипиколиноил)-3,6-дизабцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	540,2 (M+H)
390		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метилникотиноил)-3,6-дизабцикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	524,25 (M+H) .

394		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(4-метилпиперидин-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	524,2 (M+H)
395		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((1R,3R)-3-метоксициклобутан-1-карбонил)-3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	517,2 (M+H)
396		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(5-метоксиникотиноил)-3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	540,2 (M+H)

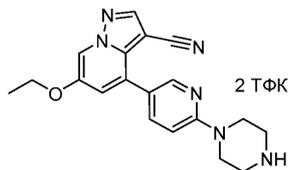
397		4-(6-(6-(4,4- диметилцикло гексан-1- карбонил)-3,6- диазабцикло[3.1.1]гептан-3- ил)пиридин-3- ил)-6-(2- гидрокси-2- метилпропокс и)пиразоло[1, 5-а]пиридин-3- карбонитрил	543,3 (M+H)
398		6-(2-гидрокси- 2- метилпропокс и)-4-(6-(6- ((1S, 3S)-3- метоксицикло бутан-1- карбонил)-3,6- диазабцикло[3.1.1]гептан-3- ил)пиридин-3- ил)пиразоло[1, 5-а]пиридин-3- карбонитрил	517,3 (M+H)
399		6-(2-гидрокси- 2- метилпропокс и)-4-(6-(6-(4- метоксицикол инонл)-3,6- диазабцикло[3.1.1]гептан-3- ил)пиридин-3- ил)пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил	540,2 (M+H)

400		4-(6-(6-(3,3- диметилцикло гексан-1- карбонил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]гептан-3- ил)пиридин-3- ил)-6-(2- гидрокси-2- метилпропокс и)пиразоло[1, 5-а]пиридин- 3-карбонитрил	543,3 (M+H) .
401		6-(2-гидрокси- 2- метилпропокс и)-4-(6-(6-(5- метилпикотин оил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]гептан-3- ил)пиридин-3- ил)пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил	524,2 (M+H) .
402		6-(2-гидрокси- 2- метилпропокс и)-4-(6-(6-(6- метоксицикол иноил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]гептан-3- ил)пиридин-3- ил)пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил	540,2 (M+H) .

403		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-(трифторметил)никотиноил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	578,2 (M+H)
404		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	531,3 (M+H)
405		4-(6-(6-(6-этилникотиноил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	538,3 (M+H)
406		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метокси-5-метилникотиноил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	554,2 (M+H)

* Пример 406 использовали 3 экв. НАТУ и использовали водную обработку, включающую экстракцию реакционной смеси насыщенным NH_4Cl (водн.) перед хроматографической очисткой.

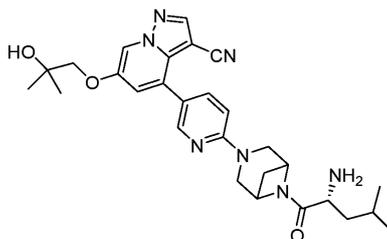
Пример 407.



бис-(2,2,2-Трифторацетат) 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

К раствору трет-бутил 4-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (пример 29; 413 мг, 0,921 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФК (2 мл). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды смесь упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (количественный выход). МС (арси) $m/z=349,2$ (M+H).

Пример 408.

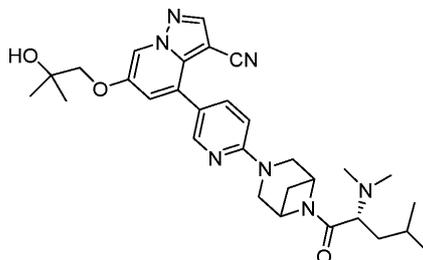


4-(6-(6-(D-лейцил)-3,6-диазабиперидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил((2R)-1-(3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабиперидин-6-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата. В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабиперидин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 60 мг, 0,126 ммоль) в ДМФА (4 мл) последовательно добавляли (трет-бутоксикарбонил)-D-лейцин (32,0 мг, 0,138 ммоль), НАТУ (57,3 мг, 0,151 ммоль) и DIEA (57,3 мкл, 0,503 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, выход 97%). МС (apci) $m/z=618,4$ (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(6-(D-лейцил)-3,6-диазабиперидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил((2R)-1-(3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабиперидин-6-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (стадия 1; 75 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. После упаривания 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). Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали, добавляли насыщенный NaHCO_3 и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (используя 5-10% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (44, 70% выход). МС (apci) $m/z=518,3$ (M+H).

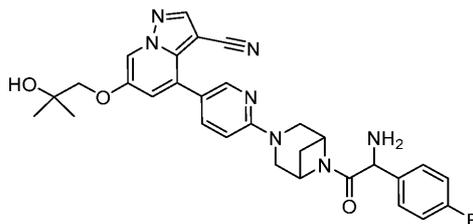
Пример 409.



4-(6-(6-(диметил-D-лейцил)-3,6-диазабиперидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь 4-(6-(6-(D-лейцил)-3,6-диазабиперидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (пример 408; 40 мг, 0,0773 ммоль) и формальдегида (57,5 мкл, 0,773 ммоль) в ДХМ (773 мкл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (81,9 мг, 0,386 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь 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, собирали, добавляли насыщенный NaHCO_3 и экстрагировали 20% ИПС в ДХМ. Органические вещества сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Затем вещество очищали хроматографией на силикагеле (используя 2-5% MeOH в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 55%). МС (apci) $m/z=546,3$ (M+H).

Пример 410.

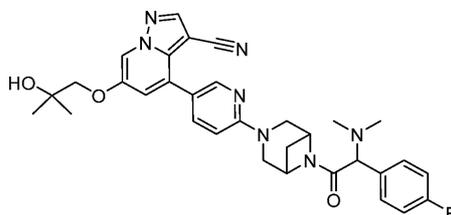


4-(6-(6-(2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил((1R)-2-(3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)карбамата. В смесь дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 100 мг, 0,209 ммоль), (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (56,4 мг, 0,209 ммоль) и НАТУ (240 мг, 0,628 ммоль) в ДМФА (1,05 мл) добавляли DIEA (146 мкл, 0,838 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, и затем фильтровали. Полученный фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ с 0-1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (137,36 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=656,2$ (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(6-((R)-2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил((1R)-2-(3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)карбамата (стадия 1; 137,36 мг, 0,209 ммоль) в ДХМ (418 мкл) добавляли ТФК (161 мкл) и перемешивали в течение 70 мин при температуре окружающей среды. После упаривания при пониженном давлении реакционную смесь очищали сначала хроматографией на силикагеле (используя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ с 0-1% NH_4OH в качестве градиента элюента), затем посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), затем снова хроматографией на силикагеле (5-10% MeOH в ДХМ с 1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (112,6 мг, выход 97%). МС (арси) $m/z=556,2$ (M+H).

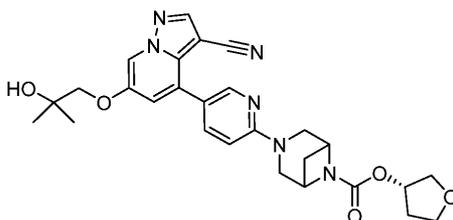
Пример 411.



4-(6-(6-(2-(диметиламино)-2-(4-фторфенил)ацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь 4-(6-(6-(2-амино-2-(4-фторфенил)ацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 410; 102 мг, 0,184 ммоль) в ДХМ (1,8 мл) последовательно добавляли формальдегидом (82,7 мкл, 1,10 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (195 мг, 0,918 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-10% $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ с 0-1% NH_4OH в качестве градиента элюента), получая полуочищенное указанное в заголовке соединения. Полуочищенное соединение суспендировали в ДХМ, растирали со смесью изомеров гексана, затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (24,6 мг, выход 40%). МС (арси) $m/z=584,3$ (M+H).

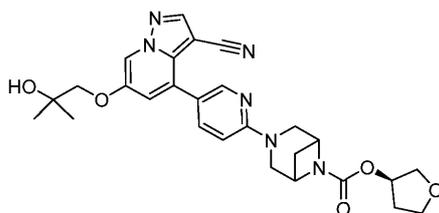
Пример 412.



(S)-тетрагидрофуран-3-ил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

В раствор 4-(6-(3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р44; 50 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (618 мкл) последовательно добавляли (S)-тетрагидрофуран-3-ил хлорформиаатом (20 мг, 0,14 ммоль) и ТЕА (17 мкл, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-50% АСН/воду в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrОН и насыщенным NaHCO_3 (водн.). Водные экстракты снова экстрагировали смесью 4:1 ДХМ:изо-PrОН (2х). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное указанное в заголовке соединение (64 мг, выход 99%). МС (арси) $m/z=519,3$ (M+H).

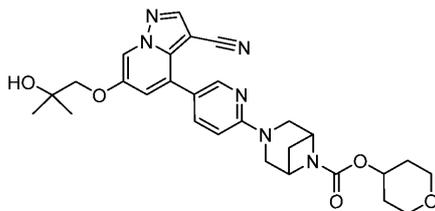
Пример 413.



(R)-тетрагидрофуран-3-ил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-дизабацикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (64 мг, выход 99%) получали, выделяли и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 412, заменяя (S)-тетрагидрофуран-3-ил хлорформиаат на (R)-тетрагидрофуран-3-ил хлорформиаат. МС (арси) $m/z=519,2$ (M+H).

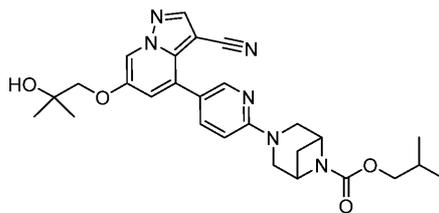
Пример 414.



тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-дизабацикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение (60 мг, выход 90%) получали, выделяли и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 412, заменяя (S)-тетрагидрофуран-3-ил хлорформиаат на тетрагидро-2Н-пиран-4-ил хлорформиаат. МС (арси) $m/z=533,3$ (M+H).

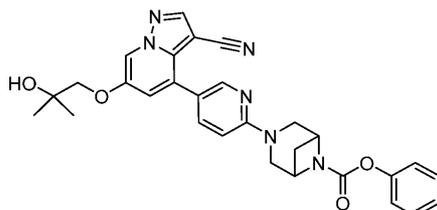
Пример 415.



изобутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-дизабацикло[3.1.0,1]гептан-6-карбоксилат.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-дизабацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р43; 20 мг (0,0419 ммоль) в ДХМ (400 мкл) добавляли ТЕА (29,2 мкл, 0,12 ммоль) и изобутилхлорформиаат (17,2 мг, 0,126 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь распределяли между ДХМ и насыщенным NH_4Cl (водн.). Водные экстракты повторно экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-25% MeОН/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (15,4 мг, выход 73%). МС (арси) $m/z=505,3$ (M+H).

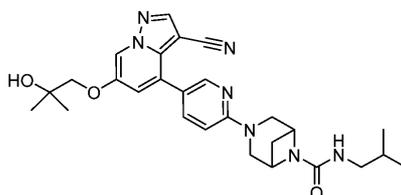
Пример 416.



Фенил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.0]гептан-6-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику, обработку и очистку, аналогичные описанным в примере 415, заменяя изобутилхлорформат (3 экв.) на фенилхлорформат (1 эквивалент), и заменяя TEA (5 экв.) на DIEA (10 экв.). Кроме того, продолжительность реакции была увеличена до 4 ч. После аналогичной обработки и хроматографии на силикагеле (0-25% MeOH/EtOAc в качестве градиента элюента), выделили очищенное указанное в заголовке соединение (20 мг, 30% выход). MS (apci) $m/z=525,2$ (M+H).

Пример 417.



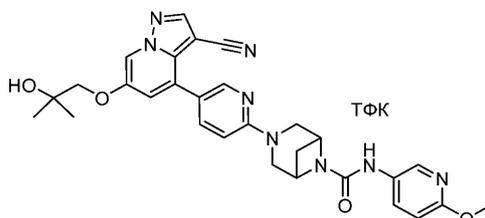
3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-изобутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамид.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 32,6 мг, 0,0806 ммоль) в DMA (403 мкл) добавляли DIEA (140 мкл, 0,12 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформат (19,5 мг, 0,0967 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, что позволило получить 4-нитрофенил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат. К реакционной смеси добавляли 2-метилпропан-1-амин (40 мкл, 0,40 ммоль) и перемешивали в течение 21 ч при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и 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 желаемое соединение, объединяли и экстрагировали насыщенным $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$. Водные экстракты снова экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (18,2 мг, 45% выход). MS (apci) $m/z=504,3$ (M+H). Соединения в табл. DD получали с использованием способа, аналогичного описанному для получения в примере 417, заменяя 2-метилпропан-1-амин в соединении мочевины соответствующим амином, и вместо DMA использовали DMF. Завершение всех реакций контролировали с помощью ЖХМС и соответственно корректировали длительности реакции. Реакции гасили насыщенным $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{водн.})$ с последующей водной обработкой, аналогичной описанной в примере 417. Целевые соединения выделяли с использованием хроматографии на силикагеле (используя 0-25% MeOH/EtOAc в качестве градиента элюента), опуская последующую хроматографическую водную обработку.

Таблица DD

№ Пр имера	Структура	Химическое название	МС (арсі) m/z
418		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(пирролидин-1-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	502,3 (M+H)
419		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(S)-3-метокси-пирролидин-1-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	532,3 (M+H)
420		4-(6-(6-(S)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	520,3 (M+H)

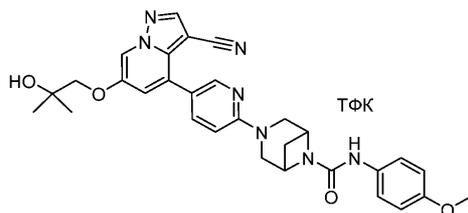
Пример 421.



2,2,2-трифторацетат 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(6-метокси-пирролидин-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамида.

В раствор трифосгена при 0°C (18,6 мг, 0,0628 ммоль) в ДХМ (250 мкл) добавляли DIEA (72,4 мкл, 0,419 ммоль) и 6-метокси-пирролидин-3-амин (9,75 мг, 0,0786 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р43; 25 мг, 0,0524 ммоль) добавляли к холодному (0°C) раствору. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем гасили водой. Двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (3х) в колонке для фазового разделения Biotage. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% вода-АСN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13,4 мг, 46% выход). МС (арсі) m/z=555,2 (M+H).

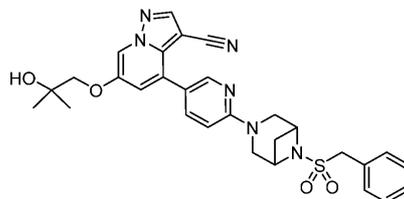
Пример 422.



2,2,2-трифторацетат 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(4-метоксифенил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамида.

В раствор дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 30 мг, 0,0628 ммоль) в DMA (750 мкл) добавляли TEA (43,8 мкл, 0,314 ммоль) и 1-изоцианато-4-метоксибензол (14,1 г, 0,0943 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при 50°C реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли ДХМ и выливали в воду. Водные экстракты снова экстрагировали ДХМ (3х), и органические экстракты объединяли, сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 78%). МС (арси) $m/z=554,2$ (M+H).

Пример 423.



4-(6-(6-(бензилсульфонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

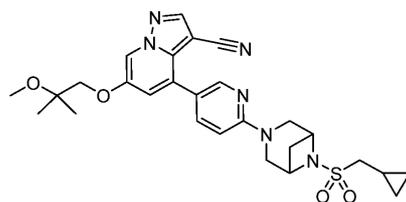
В смесь дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 26,0 мг, 0,0545 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) последовательно добавляли TEA (29,6 мкл, 0,218 ммоль) и хлорид фенилметансульфонила (11,4 мг, 0,0599 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при температуре окружающей среды, последовательно вводили дополнительное количество TEA (29,6 мкл, 0,218 ммоль) и хлорид фенилметансульфонила (11,4 мг, 0,0599 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, 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 желаемое соединение, объединяли и распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным $\text{NaHCO}_{3(\text{водн})}$. Водные экстракты снова экстрагировали смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH (2х). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (25,2 мг, выход 83%). МС (арси) $m/z=559,2$ (M+H).

Соединения в табл. ЕЕ были получены с использованием способа, аналогичного описанному для получения примера 423, заменяя хлорид фенилметансульфонила на соответствующий сульфонилхлорид и, где отмечено (*), заменяя TEA на DIEA. Завершение всех реакций контролировали с помощью ЖХМС. Продолжительности реакции и потребность в дополнительных количествах реагентов корректировали соответствующим образом. После хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента выделяли указанные в заголовке соединения. Хроматография сопровождалась базовой обработкой, описанной в примере 423, при подготовке, в которой в условиях градиентного элюирования использовали кислотный модификатор (например, 0,1% ТФК).

Таблица ЕЕ

№ Пр имера	Структура	Химическое название	МС (арси m/z
424		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	576,2 (M+H)
425		4-(6-(6-((циклопропилметил)сульфонил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	523,5 (M+H)
426		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-(изобутилсульфонил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	525,3 (M+H)
427		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-(неопентилсульфонил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	539,3 (M+H)
428		6-(2-гидрокси-2-метилпроокси)-4-(6-(6-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	551,2 (M+H)

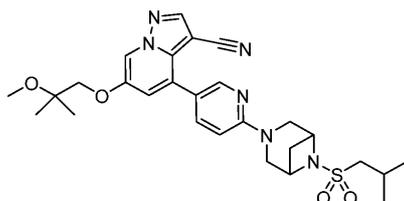
Пример 429.



4-(6-(6-((циклопропилметил)сульфонил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метокси-2-метилпроокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

При температуре окружающей среды 4-(6-(6-((циклопропилметил)сульфонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (пример 425; 8,9 мг, 0,0170 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 60 мас.% дисперсии NaH в минеральном масле (1,36 мг, 0,218 ммоль) в ДМФА (500 мкл). К полученной смеси добавляли йодметан (1,17 мкл, 0,0187 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (3x) и насыщенным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты сушили над Na₂SO_{4(тв)}, затем фильтровали и 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 желаемое соединение, объединяли и распределяли между 4:1 ДХМ:изо-PrOH и насыщенным NaHCO_{3(водн.)}. Водные экстракты снова экстрагировали смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH (2x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (6,2 мг, выход 68%). МС (арси) m/z=537,2 (M+H).

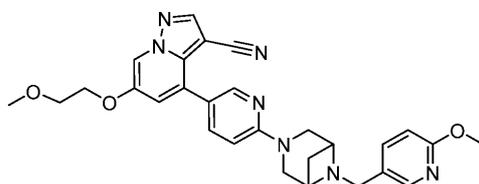
Пример 430.



4-(6-(6-(изобутилсульфонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (6,6 мг, 35% выход) получали, выделяли и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 429, заменяя 4-(6-(6-((циклопропилметил)сульфонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил на 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(изобутилсульфонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (пример 426). МС (арси) m/z=539,2 (M+H).

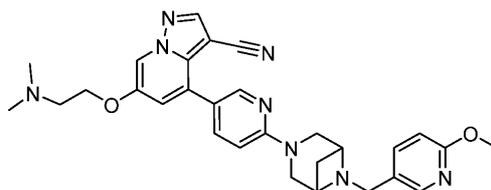
Пример 431.



6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 30 мг, 0,066 ммоль) K₂CO_{3(тв)} (11 мг, 0,079 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (11 мг, 0,079 ммоль) в ДМФА (400 мкл) перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой (3x) и насыщенным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{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 соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК распределяли между ДХМ и насыщенным NaHCO_{3(водн.)}. Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в дихлорметане/смеси изомеров гексана с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9,3 мг, выход 46%). МС (арси) m/z=512,2 (M+H).

Пример 432.



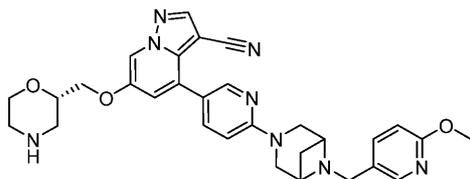
6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 26,9 мг, 0,0593 ммоль) в

DMA (119 мкл) последовательно добавляли $\text{CS}_2\text{CO}_{3(\text{тв})}$ (77,3 мг, 0,237 ммоль) и (2-бромэтил)диметиламином (8,9 мг, 0,083 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (3х) и насыщенным раствором хлорида натрия (1х). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли смесью 60:40 ACN/вода с 2% ТФК и раствор очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (5 мл), пропускали через смолу P1-HCO3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного соединения, указанного в заголовке (1,2 мг, 4% выход). МС (apci) $m/z=525,3$ (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,37 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 4,09 (т, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (м, 4H), 3,55 (м, 4H), 2,99 (с, 1H), 2,91 (с, 1H), 2,78 (т, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,35 (с, 6H), 1,63 (д, 1H).

Пример 433.

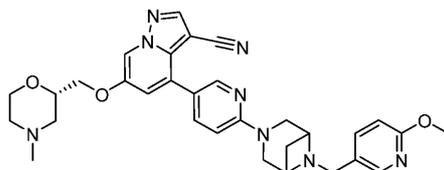


4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(2S)-2-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 15,5 мг, 0,0342 ммоль) в DMA (684 мкл) последовательно добавляли $\text{CS}_2\text{CO}_{3(\text{тв})}$ (12,2 мг, 0,0376 ммоль) и (S)-трет-бутил-2-(бромметил)морфолин-4-карбоксилат (14,4 мг, 0,0513 ммоль), продувая течение 10 мин через реакционную смесь $\text{Ar}_{(\text{т})}$, и затем снова в течение 1 мин после добавления амина. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). Водный промывочный раствор снова экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения (22,3 мг, количественный выход). МС (apci) $m/z=653,4$ (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил(2S)-2-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (стадия 1; 22,3 мг, 0,0342 ммоль) в ДХМ (2,2 мл) добавляли ТФК (2,63 мл) и перемешивали в течение 20 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 60-40% ACN/воду с 2% ТФК в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и экстрагировали насыщенным $\text{NaHCO}_{3(\text{водн.})}$ (10 мл) и ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения (4,9 мг, 26% выход). МС (apci) $m/z=553,3$ (M+H).

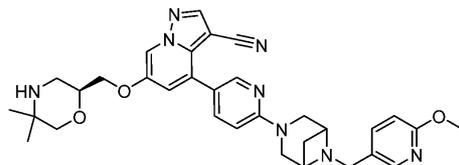
Пример 434.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. В раствор 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 433; 10 мг, 0,0181 ммоль) в ДХМ (0,362 мл) последовательно добавляли формальдегид (6,80 мкл, 0,0905 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (38,4 мг, 0,181 ммоль). После перемешивания в течение 24 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 60-40% ACN/вода с 2% ТФК и раствор очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения.

Соль ТФК растворяли в MeOH и пропускали через смолу P1-HCO₃ с получением указанного в заголовке соединения (4,1 мг, 40% выход). МС (арси) m/z=567,3 (M+H).

Пример 435.

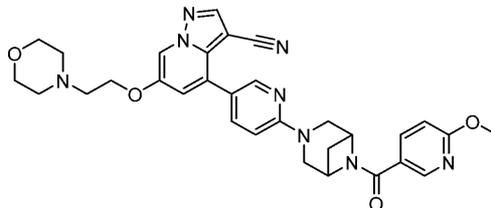


6-(((S)-5,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-4-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил(2S)-2-(((3-циано-4-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 42 мг, 0,093 ммоль) в ДМФА (464 мкл) добавляли последовательно трет-бутил(S)-5,5-диметил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (30 мг, 0,093 ммоль) и CS₂CO_{3(тв)} (76 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 36 ч при температуре окружающей среды, затем при 60°C до тех пор, пока реакция не достигла 60% завершения, что контролировали с помощью ЖХМС. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали водой. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6,5 мг, 10% выход). МС (m/z) 681,3 [M+H].

Стадия 2: получение 6-(((S)-5,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-4-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил(2S)-2-(((3-циано-4-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил))-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (стадия 1; 6,5 мг, 0,0095 ммоль) в 1:1 ТФК:ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Неочищенный остаток разбавили 60-40% ACN/вода с 2% ТФК и раствор очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH и пропускали через смолу P1-HCO₃ с получением указанного в заголовке соединения. (4,1 мг, выход 74%). МС (арси) m/z=581,3 (M+H).

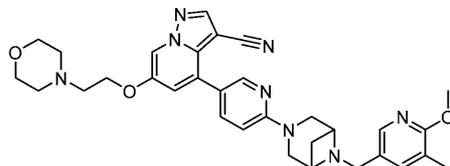
Пример 436.



4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабикакло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P76; 40 мг, 0,090 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли последовательно 6-метоксиникотиновую кислоту (16,5 мг, 0,108 ммоль), NATU (41,0 мг, 0,108 ммоль) и DIEA (62,6 мкл, 0,359 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды добавляли дополнительное количество DIEA (220 мкл, 1,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (40 мл) и насыщенным NH₄Cl_(водн.) (40 мл). Водные экстракты снова экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19 мг, 36% выход). МС (арси) m/z=581,3 (M+H).

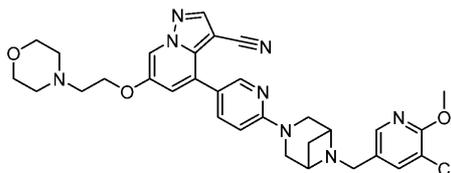
Пример 437.



4-(6-(6-((6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P76; 41 мг, 0,061 ммоль) и 6-метокси-5-метилникотинальдегида (21 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (39 мг, 0,18 ммоль). После перемешивания в течение 5 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь распределяли между водой и ДХМ, затем экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-20% MeOH в ДХМ с 0,2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 62%). МС (apci) $m/z=581,3$ (M+H).

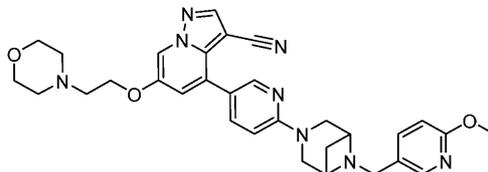
Пример 438.



4-(6-(6-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P76; 50 мг, 0,074 ммоль) и 5-хлор-6-метоксиникотинальдегида (31 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (57 мг, 0,27 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при температуре окружающей среды добавляли дополнительное количество $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (38 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между водой и ДХМ, затем экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ с 0,2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 16% выход). МС (apci) $m/z=601,3$ (M+H).

Пример 439.

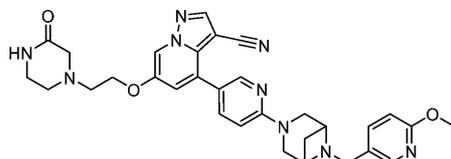


4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 25,8 мг, 0,0569 ммоль) в DMA (113,8 мкл) последовательно добавляли $\text{CS}_2\text{CO}_{3(\text{тв})}$ (74,14 мг, 0,2276 ммоль) и (2-хлорэтил)морфолин (15,65 мкл, 0,1138 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно экстрагировали водой (3х), и насыщенным раствором хлорида натрия (1х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли 60-40% ACN /вода с 2% ТФК и раствор очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH и пропускали через смолу P1- HCO_3 с получением указанного в заголовке соединения. (8,8 мг, 27% выход). МС (apci) $m/z=567,3$ (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (д, 1H), 8,34 (м, 2H), 8,09 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,28 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,26 (т, 2H), 3,89 (м, 5H), 3,79 (д, 2H), 3,72 (т, 4H), 3,64 (м, 4H), 2,87 (т, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,62 (т, 4H), 1,69 (д, 1H).

Пример 440.



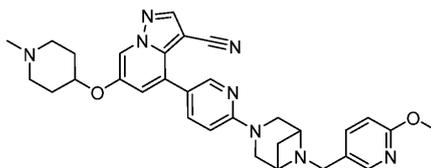
4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(2-(2-оксо-2-(2-морфолиноэтил)этил)амино)этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

оксо-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение 2,2,2-трифторацетат 6-(2-хлорэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 75 мг, 0,165 ммоль) в ДМФА (1654 мкл) добавляли последовательно безводный K_2CO_3 (ТВ) (112 мг, 0,827) и 1-хлор-2-йодэтан (45,4 мкл, 0,496 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляют EtOAc и экстрагируют водой, затем органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (ТВ), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода:ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения. (60 мг, выход 66%). MS (apci) m/z=516,2 (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(3-оксо-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 2,2,2-трифторацетата 6-(2-хлорэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (стадия 1; 6,5 мг, 0,0095 ммоль) в DMA (635 мкл) добавляли 2-оксопиперазин (9,53 мг, 0,0952 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 80°C. Дополнительно вводили 2-оксопиперазин (3,18 мг) и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь очищали непосредственно 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 подвергали очистке хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,17 мг, выход 6%). MS (apci) m/z=580,4 (M+H).

Пример 441.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

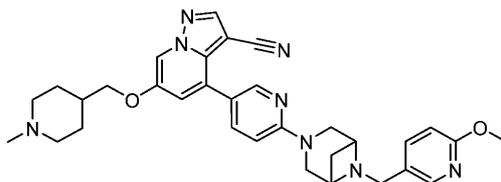
Стадия 1: получение трет-бутил 4-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 50 мг, 0,11 ммоль) в DMA (1103 мкл) последовательно добавляли Cs_2CO_3 (ТВ) (108 мг, 0,33 ммоль) и трет-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилат (35 мг, 0,13 ммоль), затем перемешивали в течение 48 ч при 60°C. Дополнительно вводили трет-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилат (29 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь распределяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл), а затем экстрагировали ДХМ (5×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (ТВ), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 27%). MS (apci) m/z=637,3 (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 1: 21 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, количественный выход) с приемлемой чистотой для следующей стадии. MS (apci) m/z=537,2 (M+H).

Стадия 3: получение 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В смесь 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (стадия 2; 20 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (523 мкл) последовательно добавляли формальдегид (9,83 мкл, 0,131 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (55,4 мг, 0,262 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли MeOH, затем фильтровали. Фильтрат очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, а затем 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в

качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,5 мг, 17% выход). МС (арси) $m/z=551,3$ (M+H).

Пример 442.



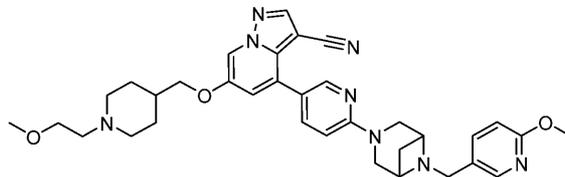
4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение 2,2,2-трифторацетат трет-бутил 4-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3,2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 50 мг, 0,11 ммоль) в DMA (1103 мкл) последовательно добавляли Cs_2CO_3 (108 мг, 0,33 ммоль) и трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат (46 мг, 0,17 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (49 мг, выход 58%). МС (арси) $m/z=651,4$ (M+H).

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиперидин-4-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор 2,2,2-трифторацетата трет-бутил-4-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 1; 49 мг, 0,064 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывают дополнительным количеством ТФК (1 мл) и оставляют перемешиваться до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток 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 (30 мг, выход 70%). МС (арси) $m/z=551,3$ (M+H).

Стадия 3: получение 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиперидин-4-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (стадия 2; 15 мг, 0,0226 ммоль) в ДХМ (500 мкл) последовательно добавляли формальдегид (16,8 мкл, 0,226 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (23,9 мг, 0,113 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды добавляли дополнительное количество $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (23,9 мг, 0,113 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1 мг, выход 8%). МС (арси) $m/z=565,4$ (M+H).

Пример 443.

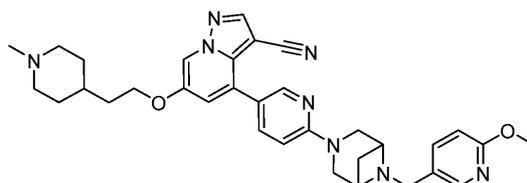


6-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(пиперидин-4-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 442, стадия 2; 15 мг, 0,023 ммоль) в DMA (112,8 мкл) последовательно добавляли карбонат калия (16 мг, 0,11 ммоль) и 1-бром-2-метокситан (4,6 мкл, 0,045 ммоль). После перемешивания в течение ночи при 60°C реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, а затем очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая соль ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH и пропускали через смолу P1-HCO3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6 мг, выход 43%). МС (арси)

$m/z=609,3$ (M+H).

Пример 444.



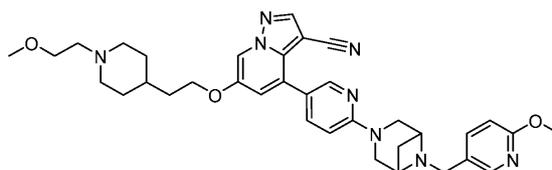
4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(2-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 47,5 мг, 0,105 ммоль) в DMA (1047 мкл) последовательно добавляли Cs_2CO_3 (ТВ) (102 мг, 0,314 ммоль) и трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперидин-1-карбоксилат (61,2 мг, 0,209 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой (2 мл). Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали водой (10 мл), и Et_2O (5 мл), затем сушили при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (51,5 мг, выход 74%). МС (арси) $m/z=665,4$ (M+H).

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 4-(2-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 1; 51,5 мг, 0,0775 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1,5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (61,4 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=565,3$ (M+H).

Стадия 3: получение 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (стадия 2; 30,7 мг, 0,0387 ммоль) в ДХМ (1000 мкл) добавляли последовательно формальдегид (5,82 мкл, 0,0775 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (24,6 мг, 0,116 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии 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 (1,61 мг, 7% выход). МС (арси) $m/z=579,3$ (M+H).

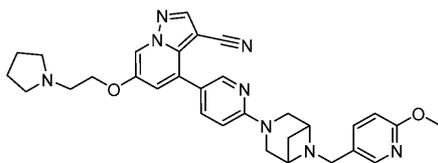
Пример 445.



6-(2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3,10,1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 444, стадия 2; 31 мг, 0,039 ммоль) в DMA (196 мкл) последовательно добавляли карбонат калия (27 мг, 0,20 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (7,4 мкл, 0,078 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали непосредственно 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, пропускали через смолу P1- HCO_3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (17,1 мг, выход 70%). МС (арси) $m/z=623,4$ (M+H).

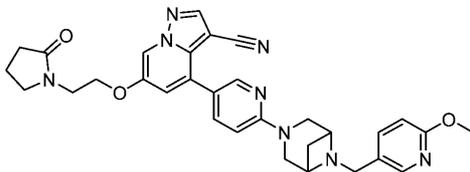
Пример 446.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р71; 28 мг, 0,062 ммоль) в ДМФА (309 мкл) добавляли последовательно K_2CO_3 (ТВ) (26 мг, 0,19 ммоль) и 1-(2-хлорэтил)пирролидин (9,9 мг, 0,074 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в 1 мл смеси 60:40 АСН/вода с 2% ТФК и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% АСН в H_2O с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (5 мл), пропускали через смолу P1-НСО3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 65%). МС (арси) $m/z=551,3$ (M+H).

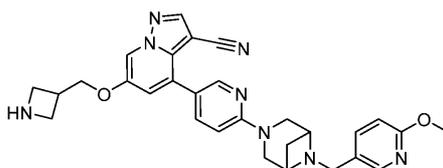
Пример 447.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р77; 42 мг, 0,063 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли 6-метокси-3-пиридинкарбоксальдегид (42,9 мг, 0,313 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (133 мг, 0,625 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% АСН в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH, пропускали через смолу P1-НСО3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6,80 мг, 19% выход). МС (арси) $m/z=565,3$ (M+H).

Пример 448.



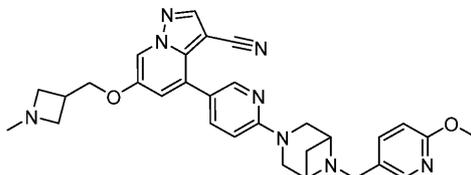
6-(азетидин-3-илметокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р71; 75,8 мг, 0,167 ммоль) в DMA (334 мкл) добавляли последовательно Cs_2CO_3 (ТВ) (218 мг, 0,669 ммоль) и трет-бутиловый эфир 3-бромметилазетидин-1-карбоновой кислоты (62,7 мг, 0,251 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (52,4 мг, 50% выход). МС $m/z=623,4$ (M+H).

Стадия 2: получение 6-(азетидин-3-илметокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (стадия 1; 52,4 мг, 0,0841 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды.

Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в 1 мл смеси 60:40 АСN/вода с 2% ТФК и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% АСN в H₂O с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH, пропускали через смолу P1-HCO₃ и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (43,2 мг, выход 98%). МС (apci) m/z=523,2 (M+H).

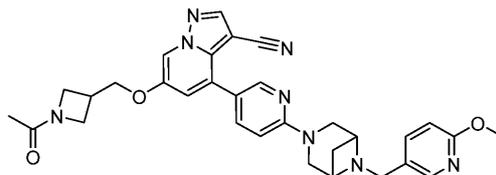
Пример 449.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-(азетидин-3-илметокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (пример 448, стадия 2; 20 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (0,38 мл) последовательно добавляли формальдегид (14,4 мкл, 0,191 ммоль) и NaBH(АсО)₃ (81,1 мг, 0,383 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. Полученную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% АСN в H₂O с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), получая соль ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH, пропускали через смолу P1-HCO₃, затем сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (4,1 мг, 20% выход). МС (apci) m/z=537,3 (M+H).

Пример 450.

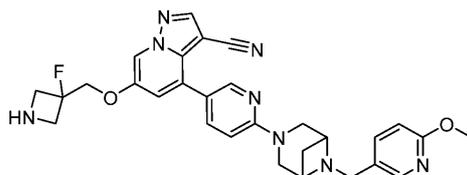


6-((1-ацетилазетидин-3-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил-3-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р71; 50 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (551 мкл) добавляли последовательно K₂CO_{3(тв)} (46 мг, 0,33 ммоль) и трет-бутиловый эфир 3-бромметилазетидин-1-карбоновой кислоты (33 мг, 0,13 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1 мл смеси 60:40 АСN/вода с 2% ТФК и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% АСN в H₂O с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH, пропускали через смолу P1-HCO₃ и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (41 мг, выход 59%). МС (apci) m/z=623,3 (M+H).

Стадия 2: получение 6-((1-ацетилазетидин-3-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (41 мг, 0,066 ммоль) растворяли в 1:1 ТФК:ДХМ (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (0,3 мл) и добавляли ТЕА (18,57 мкл, 0,1332 ммоль), а затем уксусный ангидрид (9,38 мкл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при температуре окружающей среды до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10 мл), и сушили над безводным MgSO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (13,4 мг, 36% выход). МС (apci) m/z=565,3 (M+H).

Пример 451.

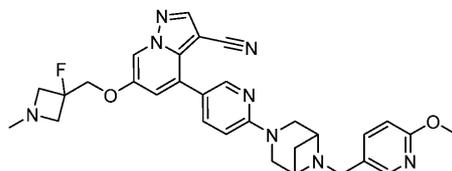


6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 51,5 мг, 0,114 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) последовательно добавляли Cs_2CO_3 (148 мг, 0,454 ммоль) и трет-бутил-3-(бромметил)азетидин-1-карбоксилат (45,7 мг, 0,170 ммоль), затем перемешивали при 60°C до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (81 мг, количественный выход). МС $m/z=641,3$ (M+H).

Стадия 2: получение 6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (стадия 1; 81 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и 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, пропускали через смолу P1- HCO_3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного соединения, указанного в заголовке (15 мг, выход 22%). МС (apci) $m/z=541,3$ (M+H).

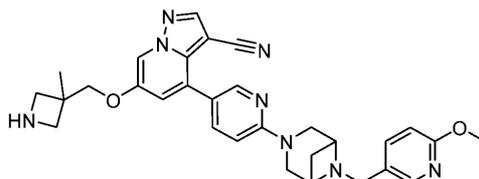
Пример 452.



6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 451, стадия 2; 13 мг, 0,0240 ммоль) в DMA (0,2 мл) последовательно добавляли формальдегид (9,03 мкл, 0,120 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (51 мг, 0,240 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток растворяли в 1 мл смеси 60:40 ACN/вода с 2% ТФК и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в H_2O с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (5 мл), пропускали через смолу P1- HCO_3 , затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6,4 мг, выход 48%). МС (apci) $m/z=555,3$ (M+H).

Пример 453.



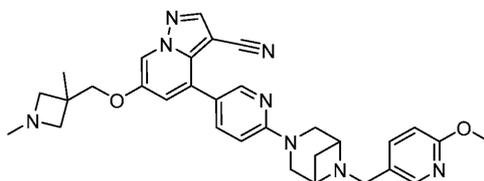
4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 50 мг, 0,110 ммоль) в DMA (0,3 мл) последовательно добавляли Cs_2CO_3 (144 мг, 0,441 ммоль) и

трет-бутил-3-(бромметил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (30,8 мкл, 0,110 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (3x) и насыщенным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в 1 мл смеси 60:40 ACN/вода с 2% ТФК и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в H₂O с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением ТФК соли указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (5 мл), пропускали через смолу P1-HCO₃, затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (38,9 мг, выход 55%). МС m/z=637,3 (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Раствор трет-бутил 3-(((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (стадия 1; 38,9 мг, 0,0611 ммоль) в смеси 1:1 ДХМ:ТФК (мл) (перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Неочищенный остаток растворяли в 1 мл смеси 60:40 ACN/вода с 2% ТФК и очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в H₂O с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (5 мл), пропускали через смолу P1-HCO₃, а затем упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 41%). МС (apci) m/z=537,2 (M+H).

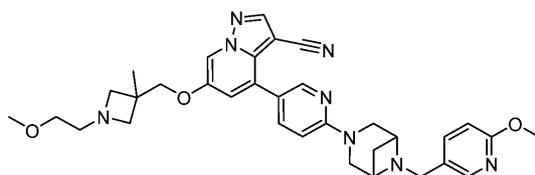
Пример 454.



6-((1,3-диметилазетидин-3-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 453, стадия 2; 16 мг, 0,0298 ммоль) в DMA 0,1 мл последовательно добавляли формальдегид (11,2 мкл, 0,149 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (63,2 мг, 0,298 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (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, пропускали через смолу P1-HCO₃, сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (5,6 мг, выход 34%). МС (apci) m/z=551,3 (M+H).

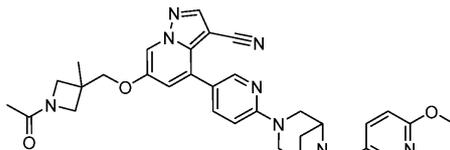
Пример 455.



6-((1-(2-метоксиэтил)-3-метилазетидин-3-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 453, стадия 2; 17,3 мг, 0,03224 ммоль) в DMA 0,15 мл последовательно добавляли карбонат калия (22,28 мг, 0,1612 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (6,06 мкл, 0,0645 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (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, пропускали через смолу aP1-HCO₃ и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10,26 мг, выход 54%). МС (apci) m/z=595,3 (M+H).

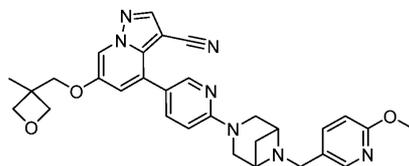
Пример 456.



6-((1-ацетил-3-метилазетидин-3-ил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 453, стадия 2; 31,7 мг, 0,0591 ммоль) в ДХМ добавляли последовательно ТЕА (16,47 мкл, 0,1181 ммоль) и уксусный ангидрид (6,32 мкл, 0,0886 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (40 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×20 мл), затем сушили над безводным $MgSO_{4(ТВ)}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ (2 мл), затем очищали с использованием хроматографии на силикагеле (используя 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 56%). МС (арси) $m/z=579,3$ (M+H).

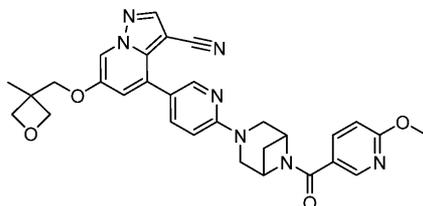
Пример 457.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (6,2 мг, 20% выход) получали, выделяли и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 432, заменяя (2-бромэтил)диметиламин на 3-(бромметил)-3-метилоксетан. МС (арси) $m/z=538,3$ (M+H).

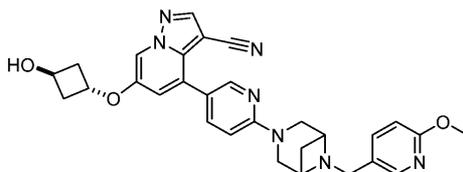
Пример 458.



4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P72; 36 мг, 0,077 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) последовательно добавляли НАТУ (35,13 мг, 0,09240 ммоль), 3-(бромметил)-3-метилоксетан (10,60 мкл, 0,0924 ммоль) и DIEA (53,29 мкл, 0,3080 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 3 дней при температуре окружающей среды добавляли $K_2CO_{3(ТВ)}$ (4 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-20% ДХМ/MeOH в качестве градиента элюента), затем растирали с МТБЭ с получением указанного в заголовке соединения (1,13 мг, выход 3%). МС (арси) $m/z=552,2$ (M+H).

Пример 459.

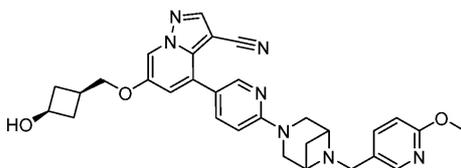


6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1R,3R)-3-гидроксициклобутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P78; 55 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) последовательно добавляли 6-метоксиникотинальдегид (22 мг, 0,16 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (1,6 мкл, 0,027 ммоль), затем перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды перед

обработкой $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (43 мг, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды в герметично закрытом сосуде. Полученную смесь упаривали и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде эфира ТФК. Эфир ТФК разбавляли MeOH (1 мл) и добавляли $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ (0,19 г, 1,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (20 мл) и полученную суспензию фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 25% ацетон в ДХМ с 0,05% NH_4OH в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 15% выход). МС (apci) $m/z=524,2$ (M+H).

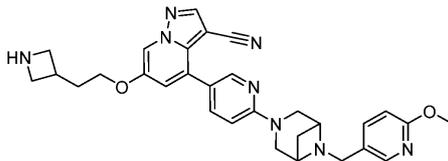
Пример 460.



6-(((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 25 мг, 0,0551 ммоль) в DMA (551 мкл) последовательно добавляли $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ (53,9 мг, 0,165 ммоль) и цис(1s,3s)-3-(бромметил)циклобутан-1-ол (10,9 мг, 0,0662 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (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), пропускали через смолу P1- HCO_3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6,2 мг, выход 21%). МС (apci) $m/z=538,3$ (M+H).

Пример 461.

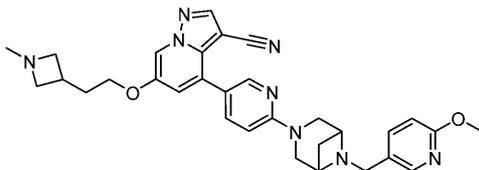


6-(2-(азетидин-3-ил)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил 3-(2-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)этил)азетидин-1-карбоксилат. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 50 мг, 0,110 ммоль) в DMA (0,55 мл) последовательно добавляли $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ (61 мг, 0,44 ммоль) и трет-бутил-3-(2-йодэтил)азетидин-1-карбоксилат (41 мг, 0,13 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°C. Добавляли дополнительное количество трет-бутил-3-(2-йодэтил)азетидин-1-карбоксилата (41 мг, 0,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (3x), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (70 мг, количественный выход). МС $m/z=637,4$ (M+H).

Стадия 2: получение 4 6-(2-(азетидин-3-ил)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил 3-(2-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)этил)азетидин-1-карбоксилата (стадия 1; 40,1 мг, 0,0630 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая соль ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК очищали хроматографией на силикагеле (используя 5-95% ДХМ/MeOH с 1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 36,2%). МС (apci) $m/z=537,2$ (M+H).

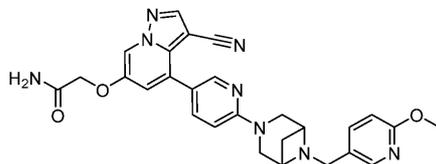
Пример 462.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-(1-метилазетидин-3-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 461, стадия 2; 34 мг, 0,0523 ммоль) в DMA (0,26 мл) добавляли последовательно формальдегид (7,26 мкл, 0,261 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (111 мг, 0,523 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (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), пропускали через смолу P1- HCO_3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5 мг, 17% выход). МС (apci) $m/z=551,4$ (M+H).

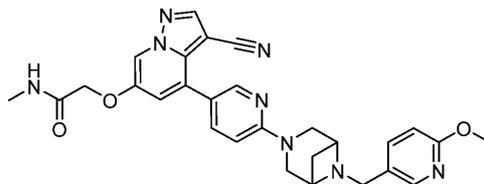
Пример 463.



2-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для примера 460, за исключением того, что реакцию проводили при 60°C, ACN заменяли на DMA в качестве растворителя реакции, использовали 4 экв. $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$, 2-бромацетамид (1,5 экв.) заменяли $\text{cis}(1s,3s)$ -3-(бромметил)циклобутан-1-олом в качестве алкилгалогенида и стадию очистки пропускали. После завершения, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 96%). МС (apci) $m/z=511,2$ (M+H).

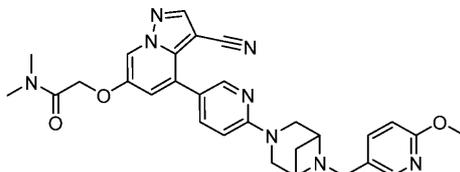
Пример 464.



2-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-N-метилацетамид.

В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 25 мг, 0,055 ммоль) в DMA (551 мкл) добавляли последовательно $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ (72 мг, 0,22 ммоль), KI (9,2 мг, 0,055 ммоль) и 2-хлор-N-метилацетамид (8,9 мг, 0,083 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°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% 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), пропускали через смолу P1- HCO_3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (8,5 мг, выход 29%). МС (apci) $m/z=525,2$ (M+H).

Пример 465.

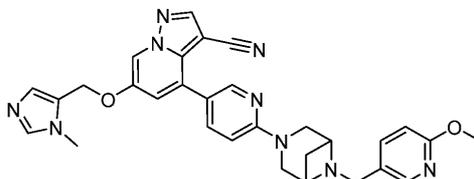


2-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-

3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-N,N-диметилацетамид.

Указанное в заголовке соединение (5,74 мг, выход 16%) получали, выделяли и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 432, заменяя (2-бромэтил)диметиламин на хлорацетилдиметиламин. МС (арси) $m/z=539,2$ (M+H).

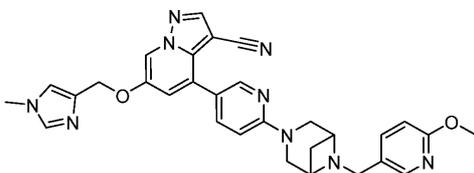
Пример 466.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 30% выход) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 470, за исключением того, что использовали 4 экв. $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ и 5-(хлорметил)-1-метил-1H-имидазол (1,5 экв.) заменяли на гидрохлорид N-(2-хлорэтил)имидазол в качестве алкилгалогенида. МС (арси) $m/z=548,2$ (M+H).

Пример 467.

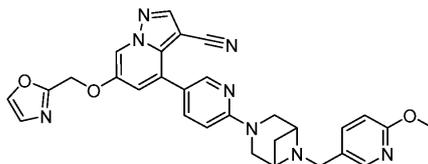


4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 25 мг, 0,055 ммоль) в DMA (551 мкл) последовательно добавляли $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ (54 мг, 0,17 ммоль) и 4-(хлорметил)-1-метил-1H-имидазол (11 мг, 0,083 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой. Полученные органические экстракты очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя колонку 0-10% MeOH с 1% NH_4OH в качестве градиента элюента), а затем с помощью повторной хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) для получения очищенного указанного в заголовке соединения (4 мг, 13% выход). МС (арси) $m/z=548,2$ (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,82 (м, 4H), 3,69 (с, 3H), 3,59 (м, 4H), 2,69 (м, 1H), 1,66 (д, 1H).

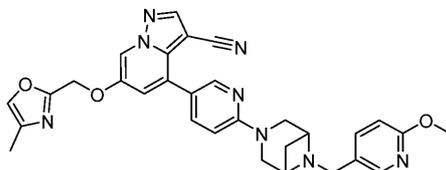
Пример 468.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(оксазол-2-илметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 30% выход) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 460, за исключением того, что реакцию проводили при температуре окружающей среды, ДМФА заменяли на DMA в качестве растворителя реакции, использовали 4 экв. $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$, 2-хлорметилноксазол (2,9 экв.) заменяли $\text{cis}(1s,3s)$ -3-(бромметил)циклобутан-1-олом в качестве алкилгалогенида, и использовали градиент элюента 0- 50% воды/ACN с 0,1% ТФК. Соль ТФК растворяли в MeOH (5 мл), пропускали через смолу P1- HCO_3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения. МС (арси) $m/z=535,2$ (M+H).

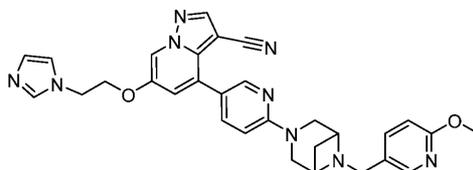
Пример 469.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабихло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((4-метилоксазол-2-ил)метокси)пиазоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (11 мг, 30% выход) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 460, за исключением того, что реакцию проводили при температуре окружающей среды, ДМФА заменяли на DMA в качестве растворителя реакции, использовали 4 экв. $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$, 2-(хлорметил)-4-метилоксазол заменяли на (1s,3s)-3-(бромметил)циклобутан-1-ол, цис в качестве алкилгалогенида, и использовали в качестве градиента элюента 0-50% воды/ACN с 0,1% ТФК. Соль ТФК растворяли в MeOH (5 мл), пропускали через смолу P1-HCO3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения. МС (apci) $m/z=549,3$ (M+H).

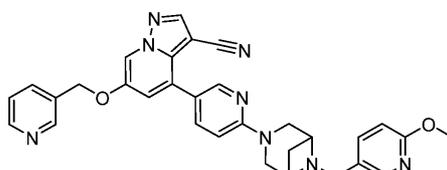
Пример 470.



6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабихло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиазоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабихло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиазоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 30 мг, 0,066 ммоль) в DMA (132 мкл) последовательно добавляли $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ (9,1 мг, 0,066 ммоль) и гидрохлорид N-(2-хлорэтил)имидазола (13 мг, 0,079 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (3x) и насыщенным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 60:40 MeCN/вода с 2% ТФК в качестве градиента элюента) с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения. Соль ТФК растворяли в MeOH (5 мл), пропускали через смолу P1-HCO3 и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 52%). МС (apci) $m/z=548,3$ (M+H).

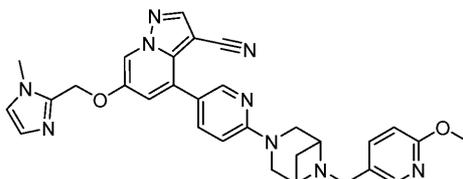
Пример 471.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабихло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси)пиазоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (2,8 мг, выход 9%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 446, за исключением того, что вместо DMF использовали DMA, использовали 4 экв. $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ и гидройодид 3-(йодметил)пиридин (1,5 экв.) заменили на 1-(2-хлорэтил)пирролидин в качестве алкилгалогенида. МС (apci) $m/z=545,2$ (M+H).

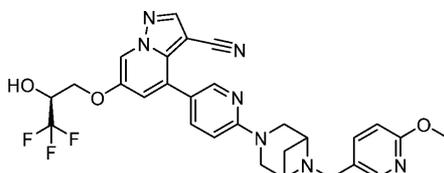
Пример 472.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабихло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси)пиазоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (2,8 мг, выход 9%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 446, за исключением того, что вместо DMF использовали DMA, использовали 4 экв. $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{тв})$ и 2-(хлорметил)-1-метил-1H-имидазол заменяли на 1-(2-хлорэтил)пирролидин в качестве алкилгалогенида. МС (apci) $m/z=548,3$ (M+H).

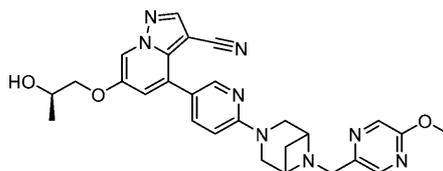
Пример 473.



4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 25 мг, 0,055 ммоль) в DMA (551,3 мкл) последовательно добавляли Cs₂CO_{3(тв)} (53,88 мг, 0,1654 ммоль) и (S)-(-)-3,3,3-трифтор-1,2-эпоксипропан (7,160 мкл, 0,08269 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при 80°C. Вводили дополнительное количество (S)-(-)-3,3,3-трифтор-1,2-эпоксипропана (2,38 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента), затем снова посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода-ACN с 0,1% TФК в качестве градиента элюента) с получением соли TФК указанного в заголовке соединения. Соль TФК растворяли в MeOH (5 мл), пропускали через смолу P1-HCO₃ и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (1 мг, выход 3%). МС (арси) m/z=566,2 (M+H).

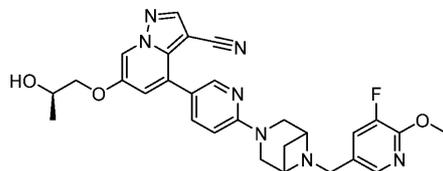
Пример 474.



6-((R)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-((5-метоксипирозин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P80; 25 мг, 0,0404 ммоль) в DCE (202 мкл) добавляли последовательно 5-метоксипирозин-2-карбальдегид (11 мг, 0,081 ммоль), затем NaBH(AcO)₃ (26 мг, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 48%). МС (арси) m/z=513,2 (M+H).

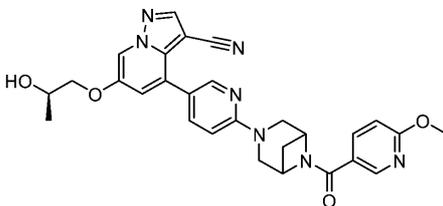
Пример 475.



4-(6-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (1,36 мг, выход 6%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 474, затем ЖХМС для завершения реакции и замены 5-метоксипирозин-2-карбальдегида на 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид. МС (арси) m/z=530,2 (M+H).

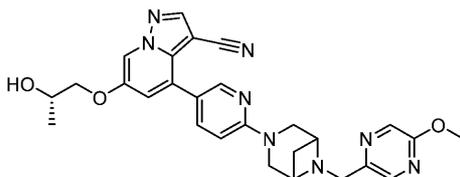
Пример 476.



6-((R)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P81; 75 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (3842 мкл) добавляли последовательно 2-метокси-5-пиридинкарбоновую кислоту (35,30 мг, 0,2305 ммоль), NATU (87,65 мг, 0,2305 ммоль) и DIEA (133,8 мкл, 0,7684 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя градиент 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-20% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (47,92 мг, выход 47%). МС (арси) m/z=526,2 (M+H).

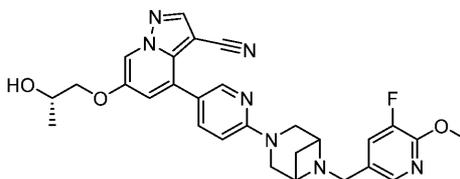
Пример 477.



6-((S)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-((5-метоксипиразин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (7,91 мг, выход 38%) получали и очищали с использованием методики, аналогичной описанной в примере 474, с последующей ЖХМС для подтверждения завершения реакции, заменяя бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила на бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P83). МС (apci) m/z=513,2 (M+H).

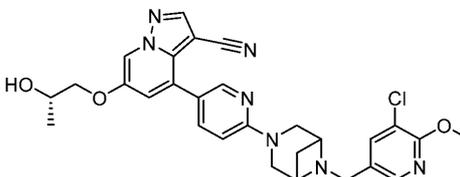
Пример 478.



4-(6-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (5,37 мг, 25% выход) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 474, с последующей ЖХМС для подтверждения завершения реакции, заменяя 5-метоксипиразин-2-карбальдегид на 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид, и заменяя бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила на бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P83). МС (apci) m/z=530,2 (M+H).

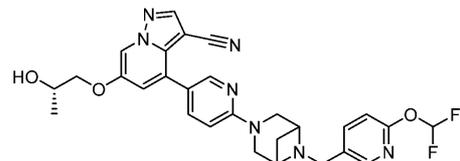
Пример 479.



4-(6-(6-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (4,66 мг, выход 26%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 474, с последующей ЖХМС для подтверждения завершения реакции, заменяя 5-метоксипиразин-2-карбальдегид на 5-хлор-6-метоксиникотинальдегид, и заменяя бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила на бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P83). МС (apci) m/z=546,2 (M+H).

Пример 480.

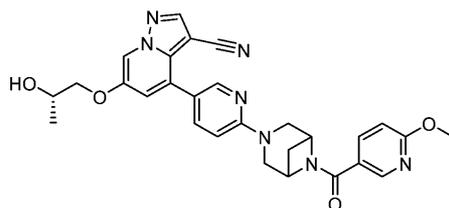


4-(6-(6-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (9,19 мг, выход 52%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 474, с последующей ЖХМС для подтверждения завершения реакции, заменяя 5-метоксипиразин-2-карбальдегид на 6-(дифторметокси)никотинальдегид и заменяя бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила на бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-

карбонитрила (интермедиат P83). МС (apci) $m/z=548,2$ (M+H).

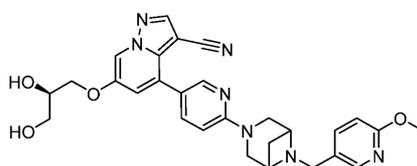
Пример 481.



6-((S)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P83; 20 мг, 0,032 ммоль) в ДХМ (646,4 мкл) добавляли последовательно 2-метокси-5-пиридинкарбоновую кислоту (5,942 мг, 0,03880 ммоль), НАТУ (14,75 мг, 0,03880 ммоль) и DIEA (22,53 мкл, 0,1293 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя градиент 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-60% (2% $\text{NH}_4\text{OH}/20\%$ $\text{MeOH}/78\%$ ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (13,85 мг, выход 81%). МС (apci) $m/z=526,2$ (M+H).

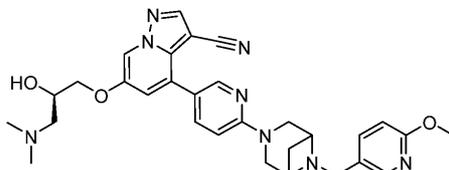
Пример 482.



6-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (5,74 мг, выход 16%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 460, заменяя (1s,3s)-3-(бромметил) циклобутан-1-ол, цис на (R)-4-хлорметил-2,2-диметил-1,3-диоксолан (1,2 экв.). МС (apci) $m/z=528,3$ (M+H).

Пример 483.



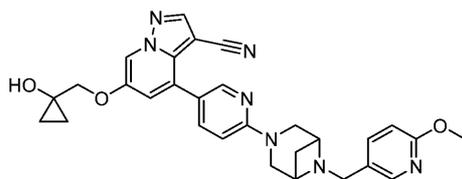
6-((R)-3-(диметиламино)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение бис-(2,2,2-трифторацетат) трет-бутил((2R)-3-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-гидроксипропил)карбамата. В раствор 6-гидрокси-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P71; 50 мг, 0,110 ммоль) в DMA (221 мкл) добавляли последовательно K_2CO_3 (60,9 мг, 0,441 ммоль) и (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2,3-оксираниламин (22,9 мкл, 0,132 ммоль), затем перемешивали в течение 16 ч при 60°C. Дополнительно вводили (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2,3-оксираниламин (9,54 мкл) и реакционную смесь снова перемешивали в течение 16 ч при 60°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали водой (3x), а затем насыщенным раствором хлорида натрия (1x). Органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19,5 мг, выход 28%). МС $m/z=627,3$ (M+H) Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетата) 6-((R)-3-амино-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор трет-бутил((2R)-3-((3-циано-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-гидроксипропил)карбамата (стадия 1; 16,2 мг, 0,0258 ммоль) в ДХМ (1 мл), добавляли ТФК (1 мл) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, предполагая количественный выход. МС $m/z=527,3$ (M+H).

Стадия 3: получение 6-((R)-3-(диметиламино)-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-

ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В смесь бис-(2,2,2-трифторацетата) 6-((R)-3-амино-2-гидроксипропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (19,5 мг, 0,0258 ммоль) в ДХМ (258 мкл) добавляли последовательно формальдегид (19,2 мкл, 0,258 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (27,4 мг, 0,129 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали водой (3х), а затем насыщенным раствором хлорида натрия (1х). Органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6,2 мг, выход 43%). МС (apci) $m/z=555,3$ (M+H).

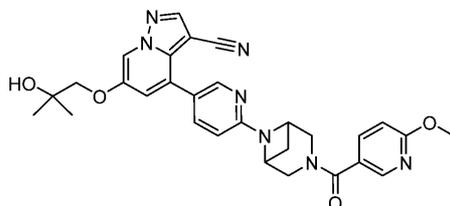
Пример 484.



6-((1-гидроксициклопропил)метокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-гидроксициклопропил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P84; 50,7 мг, 0,107 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (137,1 мг, 1,943 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли последовательно $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (514,8 мг, 2,429 ммоль) и 3 капли ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, затем последовательно вводили дополнительное количество 6-метоксиникотинальдегида (29,3 мг, 0,213 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (45,2 мг, 0,213 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% вода-ACN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК разбавляли смесью 4:1 ДХМ:изо-PrOH и экстрагировали насыщенным NaHCO_3 (водн.). Органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{тв})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток повторно очищали хроматографией на силикагеле (используя 1-30% ДХМ-MeOH с 2% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13,2 мг, 24% выход). МС (apci) $m/z=524,2$ (M+H).

Пример 485.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение трет-бутил-6-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата. В инертной атмосфере (N_2) при механическом перемешивании в суспензию трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (49,3 г, 249 ммоль) в ДМСО (200 мл) добавляли 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (интермедиат P42; 58 г, 178 ммоль) и DIEA (93,1 мл, 533 ммоль), и перемешивали 42 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь выливали в ледяную воду (2 л). Водную смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением гептана (1 л). Двухфазную смесь интенсивно перемешивали в течение 2 ч. Полученную двухфазную суспензию фильтровали при пониженном давлении и твердые вещества последовательно промывали водой (3×200 мл) и гептаном (3×200 мл), получая смесь продуктов, содержащую 5-20% указанного в заголовке соединения, трет-бутил 6-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата, вместе с региоизомером, трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилатом (интермедиат P43, стадия 1) (92 г, количественный выход). Региоизомерную смесь переносили на стадию 2 без разделения (примечание: в данных условиях реакции трет-бутиловый эфир 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты может частично изомеризоваться в региоизомер, трет-бутиловый эфир 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоновой кислоты). МС (apci) $m/z=505,3$ (M+H).

Стадия 2: получение дигидрохлорида 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-

гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В инертной атмосфере ($N_{2(r)}$) при $0^{\circ}C$ раствор региоизомерной смеси трет-бутил 6-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата и трет-бутил 3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (стадия 1; 92 г, 182 ммоль) в ДХМ (456 мл) добавляли по каплям ТФК в течение 15 мин (281 мл). Полученную смесь оставляли нагреться до температуры окружающей среды. После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. В инертной атмосфере ($N_{2(r)}$) полученное масло разбавляли MeOH (600 мл) и охлаждали до $0^{\circ}C$. Холодный ($0^{\circ}C$) раствор добавляли по каплям в течение 15 мин 5 М HCl в пропаноле (365 мл, 1823 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды полученную смесь фильтровали при пониженном давлении, промывая твердые вещества MeOH (150 мл). В инертной атмосфере ($N_{2(r)}$) неочищенные твердые вещества суспендировали в 4:1 МТВЕ:MeOH (500 мл), охлаждали до $0^{\circ}C$, затем повторно добавляли 5 М HCl в пропаноле (73 мл, 364,6 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин при температуре окружающей среды полученную суспензию фильтровали, промывая твердые вещества 4:1 МТВЭ:MeOH (200 мл). Твердые вещества собирали и сушили при пониженном давлении, получая смесь продуктов, содержащую 5-20% указанного в заголовке соединения, дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил вместе с его региоизомером, дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43, стадия 2) (80,2 г, количественный выход). Региоизомерную смесь переносили на стадию 3 без разделения MS (apci) $m/z=405,2$ (M+H).

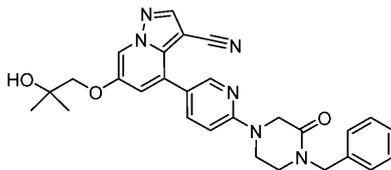
Стадия 3: получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. В раствор региоизомерной смеси дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила вместе с его региоизомером, дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилом (стадия 2; 2,16 г, 4,52 ммоль) в ДМСО (22,6 мл) последовательно добавляли 6-метоксиникотиновую кислоту (0,831 г, 5,43 ммоль), DIEA (2,52 мл, 14,5 ммоль) и NATU (2,06 г, 5,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении, а твердые вещества собирали. Твердые вещества перекристаллизовывали из горячего EtOAc, охлаждая до температуры окружающей среды в течение ночи. Кристаллический материал собирали фильтрованием и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток из фильтрата очищали хроматографией на силикагеле. Остаток от хроматографической очистки и твердые вещества, собранные фильтрованием, объединяли и растворяли в ACN (12 мл). Смесь перемешивали при $82^{\circ}C$, затем охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (18 мл) и перемешивали в течение 2 дней при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении с получением смеси продуктов (1,63 г, выход 67%), содержащей 5-20% указанного в заголовке соединения, 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил вместе с региоизомером 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилом.

Региоизомерную смесь разделяли на стадии 4.

Стадия 4: Выделение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

Раствор региоизомерной смеси 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила и 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (50 мг, 0,0927 ммоль) в 60:40 ACN:вода с 2% ТФК (1,2 мл) очищалась посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (с использованием 25-75% ACN:вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) для независимого получения соли ТФК 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Соль ТФК разбавляли насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 (тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (26,4 мг, 53% извлечение), свободное от региоизомера. MS (apci) $m/z=540,3$ (M+H).

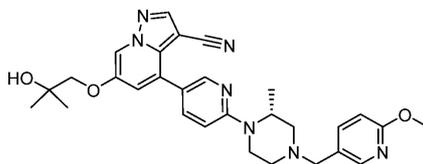
Пример 486.



4-(6-(4-бензил-3-оксо-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В сосуде для микроволновой обработки, в раствор 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P42; 25,0 мг, 0,0766 ммоль) и 1-бензилпиперазин-2-она (58,2 мг, 0,306 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли ТЕА (52,0 мкл, 0,383 ммоль). Реакционный сосуд плотно закрывали, и реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 150°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли EtOAc, промывали водой (3x) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1x), затем 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. ТФК соль растворяли в 4:1 ДХМ/изо-PrOH и экстрагировали насыщенным NaHCO₃(водн.). Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая очищенное соединение, указанное в заголовке (14,3 мг, 38% выход) МС (арси) m/z=497,2 (M+H).

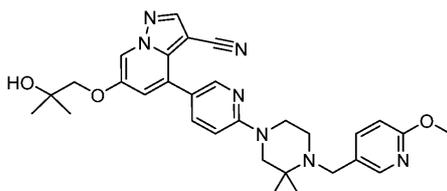
Пример 487.



(R)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) (R)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P85; 13 мг, 0,0205 ммоль) в DCE (512 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (5,62 мг, 0,0410 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (13,0 мг, 0,0615 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,80 мг, 17% выход). МС (арси) m/z=528,3 (M+H).

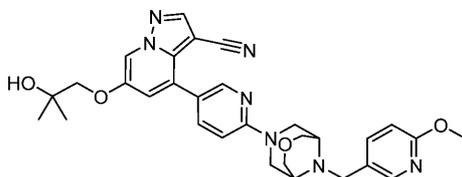
Пример 488.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(4,7-дiazаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P86; 20 мг, 0,031 ммоль) в DCE (155 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (8,5 мг, 0,062 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (20 мг, 0,093 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в гексане, затем 0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 мг, 6% выход). МС (арси) m/z=540,3 (M+H).

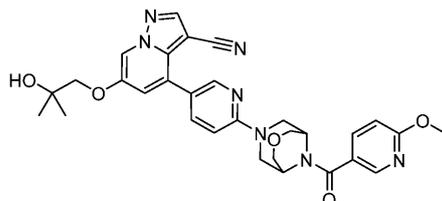
Пример 489.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(9-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P87; 28 мг, 0,042 ммоль) в ДХМ (1 мл) последовательно добавляли ТЕА (27 мкл, 0,19 ммоль), 6-метоксиникотинальдегид (8,5 мг, 0,062 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (27 мг, 0,13 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 12 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органические экстракты сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{тв})$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ с 1% NH_4OH в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг, выход 31%). МС (apci) $m/z=556,3$ (M+H).

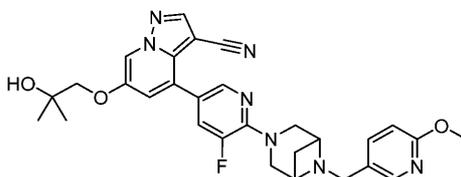
Пример 490.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(9-(6-метоксиникотиноил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P87; 28 мг, 0,042 ммоль), 6-метоксиникотиновой кислоты (15 мг, 0,097 ммоль) и NATU (27 мг, 0,071 ммоль) в ДМСО (600 мкл) добавляли ТЕА (27 мкл, 0,19 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали, промывая водой. Твердые вещества собирали и очищали хроматографией на силикагеле (используя 10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ с 1% NH_4OH в качестве элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (5 мг, 21% выход). МС (apci) $m/z=570,2$ (M+H).

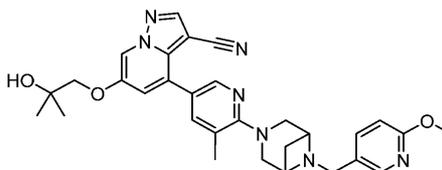
Пример 491.



4-(5-фтор-6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P88; 28 мг, 0,064 ммоль) в DCE (108 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (5,90 мг, 0,0430 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (13,7 мг, 0,0646 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-60% (2% $\text{NH}_4\text{OH}/20\%$ $\text{MeOH}/78\%$ ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6,17 мг, 53% выход). МС (apci) $m/z=544,2$ (M+H).

Пример 492.

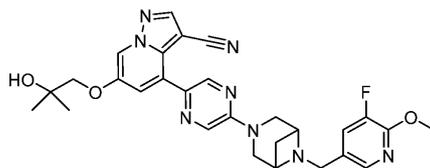


6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P89; 10 мг, 0,0155 ммоль) в DCE (77,3 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (4,24 мг, 0,0309 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (9,83 мг, 0,0464 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-60% (2% $\text{NH}_4\text{OH}/20\%$ $\text{MeOH}/78\%$ ДХМ)

в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (3,41 мг, выход 41%). МС (арси) $m/z=540,2$ (M+H).

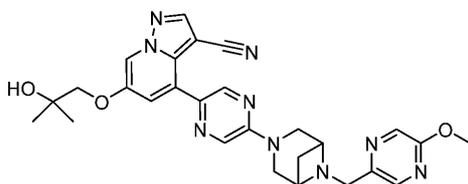
Пример 493.



4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(5-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р90; 25 мг, 0,0395 ммоль) в DCE (197 мкл) добавляли последовательно 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид (12,2 мг, 0,0789 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (25,1 мг, 0,118 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды реакцию смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-60% (2% NH₄OH/20% MeOH/78% ДХМ) в ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (8,17 мг, выход 38%). МС (арси) $m/z=545,2$ (M+H).

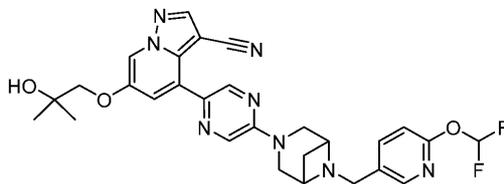
Пример 494.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(5-(6-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (2,1 мг, 10% выход) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 493, заменяя 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид на 5-метоксипиридин-2-карбоксальдегид. МС (арси) $m/z=528,2$ (M+H).

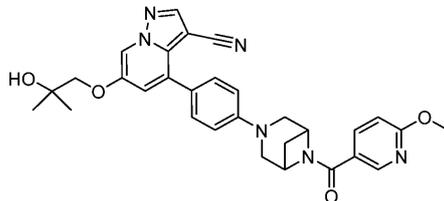
Пример 495.



4-(5-(6-((6-дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (3,81 мг, 17% выход) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 493, заменяя 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид на 6-(дифторметокси) никотинальдегид МС (арси) $m/z=563,2$ (M+H).

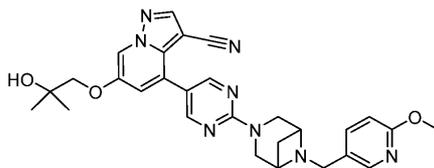
Пример 496.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(4-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор 4-(4-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)фенил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (интермедиат Р49; 20 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (600 мкл) добавляли последовательно 6-метоксиникотиновую кислоту (8,350 мг, 0,05452 ммоль), НАТУ (22,62 мг, 0,05948 ммоль) и DIEA (34,54 мкл, 0,1983 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при температуре окружающей среды реакцию смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-20% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (20,48 мг, 77% выход). МС (арси) $m/z=539,2$ (M+H).

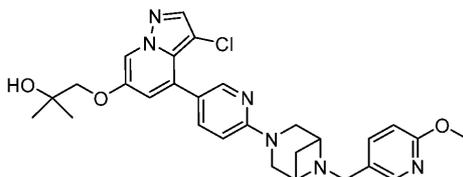
Пример 497.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(2-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорид 4-(2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P91; 54 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли последовательно 6-метоксиникотинальдегид (23 мг, 0,17 ммоль), NaBH(AcO)₃ (120 мг, 0,56 ммоль) и DMA (500 мкл). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента), получая указанное в заголовке соединение (29 мг, выход 48% выход). МС (арси) m/z=527,2 (M+H).

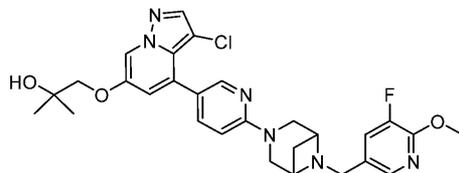
Пример 498.



1-((3-хлор-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол.

В раствор 2,2,2-трифторацетата 1-((4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола (интермедиат P92; 50 мг, 0,098 ммоль) в DMA (750 мкл) добавляли TEA (150 мкл, 0,098 ммоль), 6-метоксиникотинальдегид (40 мг, 0,29 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (62,1 мг, 0,293 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-20% MeOH (2% NH₄OH/ДХМ в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (49,5 мг, выход 95%). МС (арси) m/z=535,2 (M+H).

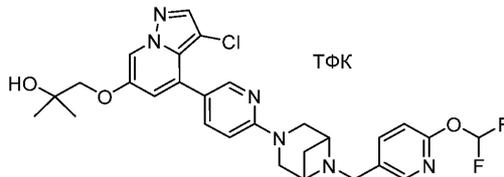
Пример 499.



1-((3-хлор-4-(6-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол.

Указанное в заголовке соединение (45 мг, выход 83%) получали и очищали, используя методику, аналогичную описанной в примере 498, заменяя 6-метоксиникотинальдегид на 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид. МС (арси) m/z=553,2 (M+H).

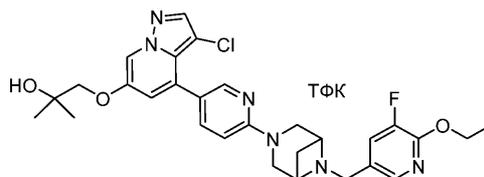
Пример 500.



2,2,2-трифторацетат 1-((3-хлор-4-(6-(6-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол.

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для примера 498, заменяя 6-метоксиникотинальдегид на 6-(дифторметокси) никотинальдегид, используя избыток TEA (6 экв.) и увеличивая продолжительность реакции с 3 ч до ночи. После обращенно-фазовой хроматографии C18 (используя 5-95% ACN/воду с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) выделяли указанное в заголовке соединение (17,2 мг, выход 44%). МС (арси) m/z=571,2 (M+H).

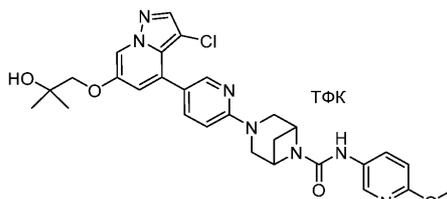
Пример 501.



2,2,2-трифторацетат 1-((3-хлор-4-(6-(6-((6-этокси-5-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ол.

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику, аналогичную описанной в примере 498, заменяя 6-метоксиникотинальдегид на 6-этокси-5-фторникотинальдегид, используя избыток ТЕА (6 экв.), и увеличивая продолжительность реакции с 3 ч до ночи. После очистки посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (с использованием 5-95% АСN/вода с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) выделяли указанное в заголовке соединение (13,5 мг, выход 33%) МС (арси) $m/z=567,2$ (M+H).

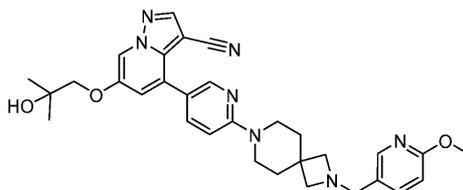
Пример 502.



2,2,2-трифторацетат 3-(5-(3-хлор-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксамид.

В холодный (0°C) раствор трифосгена (16,6 мг, 0,0561 ммоль) в ДХМ (250 мкл) добавляли DIEA (64,6 мкл, 0,374 ммоль) и 6-метоксипиридин-3-амин (8,70 мг, 0,0701 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. 2,2,2-трифторацетат 1-((4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)-2-метилпропан-2-ола (интермедиат P92; 30 мг, 0,0467 ммоль) добавляли к холодному (0°C) раствору трифосгена. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, а затем гасили водой. Двухфазную смесь экстрагировали ДХМ (3х) в фритте PS. Объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-95% вода-АСN с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (11,5 мг, 44% выход). МС (арси) $m/z=564,2$ (M+H).

Пример 503.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

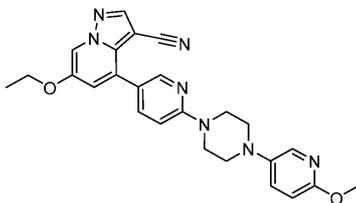
Стадия 1: получение трет-бутил 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата. К суспензии гидрохлорида трет-бутил-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата (100 мг, 0,381 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (761 мкл) добавляли 6-метоксиникотинальдегид (104 мг, 0,761 ммоль), затем триацетоксигидроборат натрия (242 мг, 1,14 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 76%). ЖХМС m/z 348,2 [M+H].

Стадия 2: получение бис-(2,2,2-трифторацетат) 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонана. К раствору трет-бутил 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата (100 мг, 0,288 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии, предполагая количественный выход. ЖХМС m/z 248,1 (M+H).

Стадия 3: получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. Смесь бис-(2,2,2-трифторацетата) 2-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонана (131,1 мг, 0,27 ммоль), 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P42; 40 мг, 0,12 ммоль) и K_2CO_3 (169 мг, 1,2 ммоль) в ДМСО (613 мкл) перемешивали в течение

ночи при 80°C. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой (по 10 мл каждого). Водный слой экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане, а затем 0-20% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (16 мг, 24% выход). ЖХМС m/z: 554,2 (M+H).

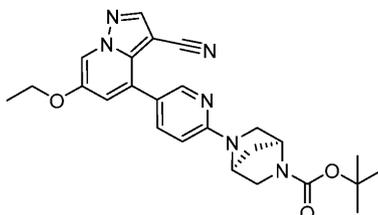
Пример 504.



6-этокси-4-(6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Через смесь дигидрохлорида 6-этокси-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P94; 50 мг, 0,12 ммоль), 5-бром-2-метоксипиридина (23,04 мкл, 0,1780 ммоль), KOtBu (66,58 мг, 0,5934 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (6,142 мг, 0,005934 ммоль) и X-phos (11,31 мг, 0,02373 ммоль) в толуоле (1187 мкл) продували N_{2(g)} в течение 30 секунд. Реакционный сосуд плотно закрывали и реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между водой (10 мл) и ДХМ (10 мл). После разделения фаз водные экстракты промывали дополнительным количеством ДХМ (3×5 мл). Объединенные ДХМ экстракты сушили над безводным Na₂SO_{4(тв)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-55% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (2,8 мг, 5% выход). Значительное количество дополнительного указанного в заголовке соединения осталось в водных экстрактах. Водные экстракты упаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-45% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением дополнительного количества очищенного указанного в заголовке соединения (6 мг, выход 11%). Указанное в заголовке соединение, выделенное из обеих хроматографических очисток, объединяли (9 мг, 16% выход). МС (apci) m/z=456,2 (M+H).

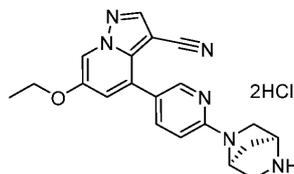
Пример 505.



трет-Бутил(1S,4S)-5-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат.

Суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P6; 100 мг, 0,354 ммоль), трет-бутил(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (84,3 мг, 0,425 ммоль) и DIEA (185 мкл, 1,06 ммоль) в ДМСО (886 мкл) перемешивали в течение 23 ч при 90°C. Добавляли дополнительное количество трет-бутил(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (прибл. 20 мг, 0,10 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 дней при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч. Суспензию фильтровали при пониженном давлении, последовательно промывая твердые вещества несколькими каплями ДМСО и МТБЭ (3×1 мл). Фильтрат медленно выливали в воду (7 мл) и суспензию перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Водную суспензию фильтровали при пониженном давлении и твердые вещества промывали водой (3×5 мл) и гептаном (3×5 мл). Выделенные твердые вещества из обоих фильтратов объединяли с получением очищенного указанного в заголовке соединения (149,2 мг, выход 90%). МС (apci) m/z=461,2 (M+H).

Пример 506.

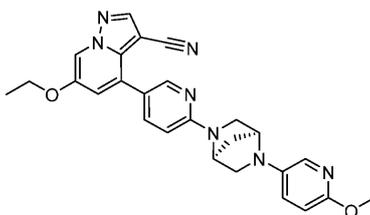


дигидрохлорид 4-(6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло-

[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

При температуре окружающей среды к суспензии трет-бутил(1S,4S)-5-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (пример 505; 88,8 мг, 0,193 ммоль) в MeOH (386 мкл) добавляли концентрированную (12 М) HCl (321 мкл, 3,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 17 ч при температуре окружающей среды, затем разбавляли дополнительным количеством MeOH (1 мл). Смесь упаривали при пониженном давлении и остаток суспендировали в МТБЭ (2 мл) и MeOH (0,5 мл). Полученную суспензию быстро перемешивали и обрабатывали ультразвуком, и затем фильтровали при пониженном давлении. Твердые вещества промывали МТБЭ и EtOAc, и сушили при пониженном давлении с получением очищенного указанного в заголовке соединения (64,2 мг, 77% выход). МС (apci) m/z=361,2 (M+H).

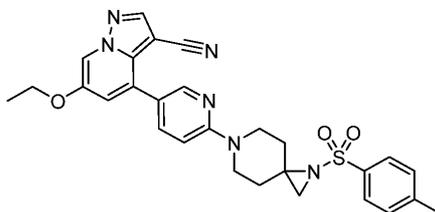
Пример 507.



6-этокси-4-(6-((1S,4S)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,5-дизабацикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Через смесь дигидрохлорида 4-(6-((1S,4S)-2,5-дизабацикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 506; 25 мг, 0,058 ммоль), 5-бром-2-метоксипиридина (11,20 мкл, 0,08654 ммоль), KOtBu (22,66 мг, 0,2019 ммоль), Pd₂(DBA)₃·CHCl₃ (2,986 мг, 0,002885 ммоль) и X-phos (5,501 мг, 0,01154 ммоль) в толуоле (576,9 мкл) продували N_{2(r)} в течение 30 секунд. Реакционный сосуд плотно закрывали и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-65% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (12,5 мг, выход 44%). МС (apci) m/z=468,2 (M+H).

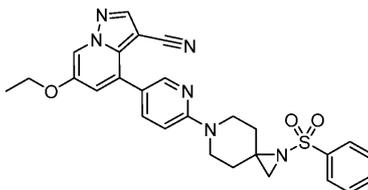
Пример 508.



6-этокси-4-(6-(1-тозил-1,6-дизаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь дигидрохлорида 4-(6-(4-амино-4-(гидрокси метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P93; 78,5 мг, 0,200 ммоль), TsCl (114 мг, 0,600 ммоль), DMAP (4,89 мг, 0,0400 ммоль) и TEA (139 мкл, 1,00 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество TsCl (38 мг, 0,20 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 15 ч при температуре окружающей среды смесь очищали непосредственно 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).

Пример 509.



6-этокси-4-(6-(1-(фенилсульфонил)-1,6-дизаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В суспензию 4-(6-(4-амино-4-(гидрокси метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P93; 40 мг, 0,10 ммоль) и TEA (57 мкл, 0,41 ммоль) в ДХМ (2 мл) последовательно добавляли бензолсульфонилхлорид (32,52 мкл, 0,2548 ммоль) и DMAP (1,245 мг, 0,01019 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 22 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силика-

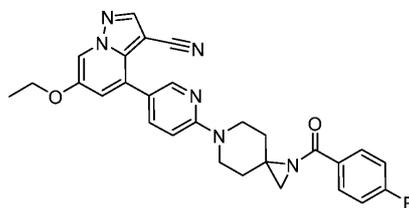
геле (используя 0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, выход 50%). МС (арси) $m/z=515,2$ (M+H).

Соединения в табл. FF получали с использованием способа, аналогичного описанному в синтезе 6-этокси-4-(6-(1-(фенилсульфонил)-1,6-дiazаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 509), заменяя бензолсульфонилхлорид подходящим сульфонилхлоридом. При получении примера 510 DMAP не добавляли. Завершение реакций контролировали с помощью ЖХМС. После хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента выделяли указанные в заголовке соединения.

Таблица FF

№ Пример а	Структура	Химическое название	МС арси (m/z)
510		6-этокси-4-(6-(1-(4-фторфенил)сульфонил)-1,6-дiazаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	533,1 (M+H)
511		6-этокси-4-(6-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)-1,6-дiazаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	546,1 (M+H)
512		6-этокси-4-(6-(1-(4-метоксифенил)сульфонил)-1,6-дiazаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	545,2 (M+H)

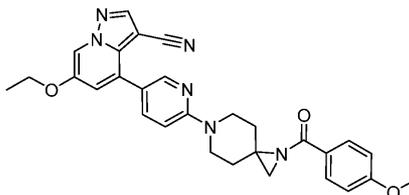
Пример 513.



6-этокси-4-(6-(1-(4-фторбензоил)-1,6-дiazаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В суспензию 4-(6-(4-амино-4-(гидрокси метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P93; 40 мг, 0,10 ммоль) и TEA (56,82 мкл, 0,4077 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4-фторбензоилхлорид (14,67 мкл, 0,1223 ммоль) и перемешивали в течение 45 мин при температуре окружающей среды. К смеси добавляли MsCl (9,466 мкл, 0,1223 ммоль), перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, а затем добавляли DBU (2 капли). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 ч при температуре окружающей среды, а затем в течение 1,5 ч при 40°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 22%). МС (арси) $m/z=497,1$ (M+H).

Пример 514.

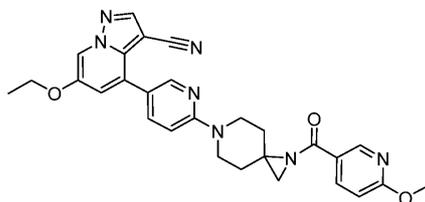


6-этокси-4-(6-(1-(4-метоксибензоил)-1,6-дiazаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В суспензию 4-(6-(4-амино-4-(гидрокси метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P93; 40 мг, 0,10 ммоль) и TEA (56,8 мкл,

0,408 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4-метоксибензоилхлорид (16,6 мкл, 0,122 ммоль) и перемешивали в течение 45 мин при температуре окружающей среды. К смеси добавляли MsCl (9,47 мкл, 0,122 ммоль), перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, а затем добавляли DBU (2 капли). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 ч при температуре окружающей среды, а затем в течение 1,5 ч при 4°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 6% выход). MS (apci) m/z=509,2 (M+H).

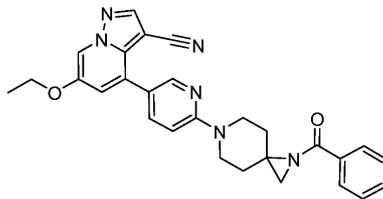
Пример 515.



6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В суспензию 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P93; 40 мг, 0,10 ммоль) и ТЕА (56,8 мкл, 0,408 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли раствор гидрохлорид 6-метоксиникотиноилхлорида (интермедиат R22; 21,0 мг, 0,122 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и перемешивали в течение 45 мин при температуре окружающей среды. К смеси добавляли MsCl (9,46 мкл, 0,122 ммоль), перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, а затем добавляли DBU (61,6 мкл, 0,408 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 40°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана с 2% ТЕА в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 23%). MS (apci) m/z=510,2 (M+H).

Пример 516.

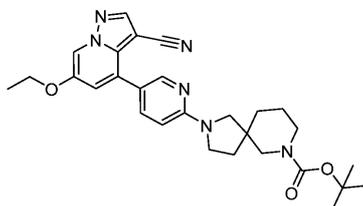


4-(6-(1-бензоил-1,6-дiazаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Стадия 1: получение (4-бензамидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метилметансульфоната. В суспензию 4-(6-(4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P93; 40 мг, 0,10 ммоль) и ТЕА (56,8 мкл, 0,408 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли бензоилхлорид (14,2 мкл, 0,122 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. К смеси добавляли MsCl (9,47 мкл, 0,122 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 48%). MS (apci) m/z=479,1 (M+H).

Стадия 2: получение 4-(6-(1-бензоил-1,6-дiazаспиро[2,5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила. В раствор (4-бензамидо-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метилметансульфоната (стадия 1; 28 мг, 0,049 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли DBU (15 мкл, 0,097 ммоль). Полученную смесь перемешивали 15 ч при температуре окружающей среды, затем 1 ч при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 94%). MS (apci) m/z=479,1 (M+H).

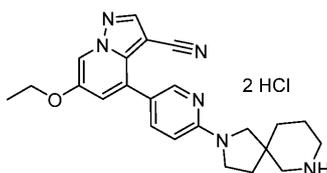
Пример 517.



трет-бутил 2-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-диазаспиро[4,5]декан-7-карбоксилат.

Суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р6; 108 мг, 0,383 ммоль), трет-бутил-2,7-диазаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (110 мг, 0,459 ммоль) и DIEA (200 мкл, 1,15 ммоль) в ДМСО (957 мкл) перемешивали в течение 23 ч при 90°C. Добавляли дополнительное количество трет-бутил-2,7-диазаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (прибл. 20 мг, 0,083 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 дней при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь медленно выливали в воду (8 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды перед вакуумной фильтрацией. Выделенные твердые вещества промывали водой (3×5 мл), затем растворяли в МТБЭ (25 мл). Раствор МТБЭ сушили над безводным Na₂SO_{4(ТВ)}, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-55% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (56 мг, выход 29%). МС (apci) m/z=503,25 (M+H).

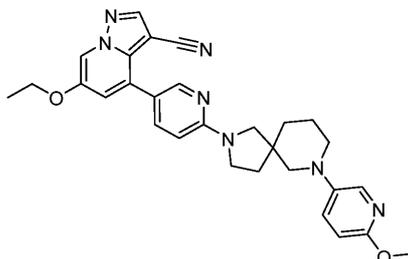
Пример 518.



дигидрохлорид 4-(6-(2,7-диазаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор трет-бутил 2-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-диазаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (пример 517; 54 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) добавляли 5-бн. HCl в изо-PrOH (430 мкл, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, затем разбавляли МТБЭ (2 мл). Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении и твердые вещества собирали с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 87%). МС (apci) m/z=403,2 (M+H).

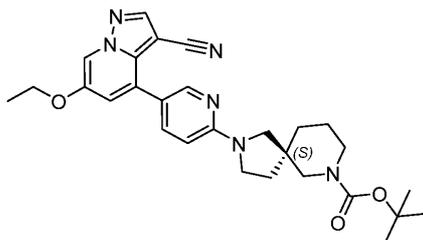
Пример 519.



6-этокси-4-(6-(7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,7-диазаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Через смесь дигидрохлорид 4-(6-(2,7-диазаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 518); 25 мг, 0,053 ммоль), 5-бром-2-метоксипиридина (10,21 мкл, 0,07888 ммоль), K₂CO₃ (29,50 мг, 0,2629 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2,722 мг, 0,002629 ммоль) и X-phos (5,014 мг, 0,01052 ммоль) в толуоле (525,9 мкл) продували N_{2(g)} в течение 30 секунд. После того, как реакционный сосуд плотно закрывали в атмосфере N_{2(g)}, реакционную смесь перемешивали в течение 26 ч при 100°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе С18 (используя 5-50% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (14 мг, выход 50%). МС (apci) m/z=510,2 (M+H).

Пример 520.

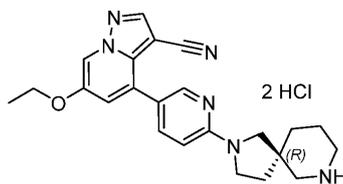


трет-бутил(S)-2-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-диазаспиро[4,5]декан-7-карбоксилат.

Суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат

Р6; 108 мг, 0,383 ммоль), трет-бутил(S)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (приобретенный у Wu-Xi AppТес, 110 мг, 0,459 ммоль) и DIEA (200 мкл, 1,15 ммоль) в ДМСО (957 мкл) перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Вводили дополнительное количество трет-бутил(S)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (18 мг, 0,075 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь медленно выливали в воду (8 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды, и затем фильтровали при пониженном давлении. Выделенные твердые вещества промывали водой (3×5 мл) и сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением очищенного указанного в заголовке соединения (166 мг, выход 84%). МС (арси) $m/z=503,2$ (M+H).

Пример 521.

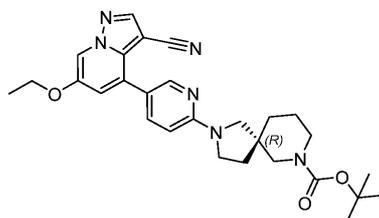


дигидрохлорид (R)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Способ А. Раствор трет-бутил(S)-2-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (пример 520; 150 мг, 0,298 ммоль) в 5-бн. HCl в изо-PrOH (1,19 мл, 5,97 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды перед разбавлением EtOH (1 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 15 мин, и затем фильтровали при пониженном давлении. Выделенные твердые вещества последовательно промывали EtOH (3×200 мкл) и Et₂O (3×1 мл), и оставляли в стороне. Фильтрат разбавляли MeOH и упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток объединяли с твердыми веществами после фильтрации и сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением очищенного указанного в заголовке соединения (141 мг, выход 99%). МС (арси) $m/z=403,2$ (M+H).

Способ Б. Рацемический дигидрохлорид 4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (Пример 518; 10 мг, 0,021 ммоль) распределяли между насыщенным Na₂CO₃(водн.) и CHCl₃. После разделения фаз органические экстракты растворяли в смеси растворителей MeOH:ИПС:DIEA (80:20:0,1), затем подвергали СФХ хиральной ВЭЖХ (ChiralTech 1A; от 5 до 70% растворителя А в растворителе В; растворитель А=MeOH:ИПС:DIEA/80:20:0,1; растворитель В=CO₂) Фракции, содержащие пик 1 этого хирального разделения, выделяли, объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением (R)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (3,5 мг, выход 83%). МС (арси) $m/z=403,2$ (M+H). Хиральность определяли сравнением хиральной ВЭЖХ соединения, полученного из пика 1, с дигидрохлоридом (R)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилом, полученным в соответствии со способом А для получения (R)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (3,5 мг, выход 83%).

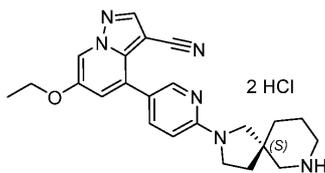
Пример 522.



трет-бутил(R)-2-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-7-карбоксилат.

Суспензию 6-этокси-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат Р6; 108 мг, 0,383 ммоль), трет-бутил(R)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (приобретен у WuXi AppТес, 110 мг, 0,459 ммоль) и DIEA (200 мкл, 1,15 ммоль) в ДМСО (957 мкл) перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Вводили дополнительное количество трет-бутил(R)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (18 мг, 0,075 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь медленно выливали в воду (8 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды перед вакуумной фильтрацией. Выделенные твердые вещества промывали водой (3×5 мл), а затем сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением очищенного указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 93%). МС (арси) $m/z=503,2$ (M+H).

Пример 523.

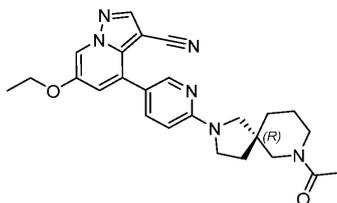


Дигидрохлорид (S)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Способ А. Раствор трет-бутил(R)-2-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-7-карбоксилата (пример 522; 160 мг, 0,318 ммоль) в 5-бн. HCl в изо-PrOH (1,27 мл, 6,37 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды перед разбавлением EtOH (1 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 15 мин, а затем фильтровали в вакууме. Выделенные твердые вещества последовательно промывали EtOH (3×200 мкл) и Et₂O (3×1 мл), и оставляли в стороне. Фильтрат разбавляли MeOH и упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток объединяли с твердыми веществами после фильтрования и сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением очищенного указанного в заголовке соединения (141 мг, выход 93%). МС (apci) m/z=403,2 (M+H).

Способ Б. Рацемический дигидрохлорид 4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 518); 10 мг, 0,021 ммоль) распределяли между насыщенным Na₂CO₃(водн.) и CHCl₃. После разделения фаз органические экстракты растворяли в смеси растворителей MeOH:ИПС:DIEA (80:20:0,1), затем подвергали СФХ хиральной ВЭЖХ (ChiralTech IA; от 5 до 70% растворителя А в растворителе В; растворитель А=MeOH:ИПС:DIEA/80:20:0,1; растворитель В=CO₂). Фракции, содержащие пик 2 данного хирального разделения, независимо выделяли, объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением (S)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (4 мг, выход 94%). МС (apci) m/z=403,2 (M+H). Хиральность определяли с помощью сравнения хиральной ВЭЖХ соединения, полученного в соответствии со способом А для получения (S)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ила)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила.

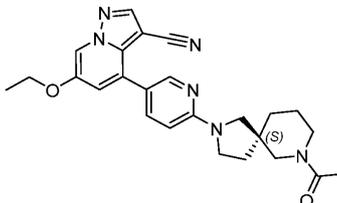
Пример 524.



(R)-4-(6-(7-ацетил-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь дигидрохлорид (S)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 523; 5,7 мг, 0,012 ммоль) и ацетилхлорида (1,3 мкл, 0,018 ммоль) в ДХМ (60 мкл) добавляли DIEA (6,3 мкл, 0,036 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли ДХМ (1 мл), затем последовательно промывали насыщенным NaHCO₃(водн.) (1 мл) и водой (1 мл), фильтровали через фильтр PS и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,5 мг, выход 47%). МС (apci) m/z=445,2 (M+H).

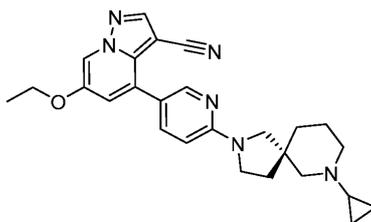
Пример 525.



(S)-4-(6-(7-ацетил-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь дигидрохлорида (R)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 521; 5,3 мг, 0,011 ммоль) и ацетилхлорида (1,2 мкл, 0,017 ммоль) в ДХМ (56 мкл) добавляли DIEA (5,8 мкл, 0,033 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли ДХМ (1 мл), затем последовательно промывали насыщенным NaHCO₃(водн.) (1 мл) и водой (1 мл), фильтровали через фильтр PS и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,6 мг, 32% выход). МС (apci) m/z=445,2 (M+H).

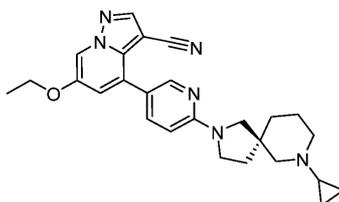
Пример 526.



(S)-4-(6-(7-циклопропил-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь дигидрохлорид (S)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 523; 25 мг, 0,0526 ммоль), (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (52,9 мкл, 0,263 ммоль), сухие 4А молекулярные сита и уксусную кислоту (63,2 мкл, 1,05 ммоль) в MeOH (526 мкл) перемешивали в течение 5 мин при температуре окружающей среды перед введением NaBH_3CN (19,8 мг, 0,316 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 27 ч при 50°C, затем охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (5-50% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (9,7 мг, выход 42%). МС (apci) $m/z=443,2$ (M+H).

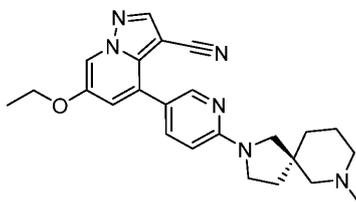
Пример 527.



(R)-4-(6-(7-циклопропил-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорид (R)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 521; 10 мг, 0,025 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли последовательно (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (20 мкл, 0,099 ммоль) и NaBH_3CN (3,1 мг, 0,050 ммоль). После перемешивания в течение ночи притемпературе окружающей среды реакцию смесь последовательно добавляли уксусную кислоту (14 мкл, 0,25 ммоль) и $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (13 мг, 0,050 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней перед последовательным введением дополнительного количества (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (20 мкл, 0,099 ммоль) и NaBH_3CN (3,1 мг, 0,050 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 2-ух дней перед добавлением сухих молекулярных сит (20 мг). Смесь перемешивали в течение последних 24 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали ДХМ (2×2 мл). Фильтрат ДХМ промывали 1н. $\text{NaOH}_{(\text{водн.})}$ (1 мл) на фритте PS, затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 0-60% ACN/воду в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 мг, 12% выход). МС (apci) $m/z=443,2$ (M+H).

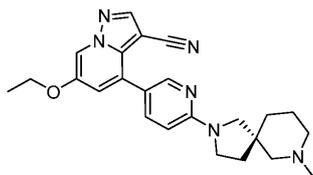
Пример 528.



(R)-6-этокси-4-(6-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь дигидрохлорид (R)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 521; 20 мг, 0,042 ммоль) и формальдегида (37 мас.% в воде; 31,52 мкл, 0,4207 ммоль) в ДХМ (210,3 мкл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (178,3 мг, 0,8414 ммоль), затем перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (1 мл) и 2 М $\text{NaOH}_{(\text{водн.})}$ (1 мл). После фазового разделения органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-40% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (9,6 мг, выход 55%). МС (apci) $m/z=417,2$ (M+H).

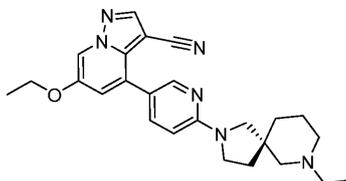
Пример 529.



(S)-6-этоксид-4-(6-(7-метил-2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь дигидрохлорид ((S)-4-(6-(2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 523; 15 мг, 0,032 ммоль) и формальдегида (37 мас.% в воде; 23,7 мкл, 0,316 ммоль) в ДХМ (158 мкл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (134 мг, 0,631 ммоль), затем перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (1 мл) и 2 М $\text{NaOH}_{(\text{водн.})}$ (1 мл). После фазового разделения водную фазу повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (1 мл). Органические экстракты объединяли и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13 мг, выход 99%). МС (apci) $m/z=417,25$ (M+H).

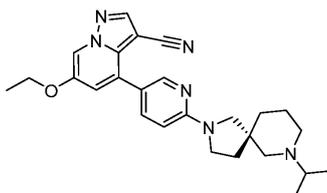
Пример 530.



(S)-6-этоксид-4-(6-(7-этил-2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь дигидрохлорид ((S)-4-(6-(2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 523; 15 мг, 0,032 ммоль) и ацетальдегида (7,5 мг, 0,063 ммоль) в ДХМ (158 мкл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (40 мг, 0,19 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (1 мл) и 2 М $\text{NaOH}_{(\text{водн.})}$ (1 мл). После фазового разделения водную фазу повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (1 мл). Органические экстракты объединяли и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-60% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (8,5 мг, выход 63%). МС (apci) $m/z=431,2$ (M+H).

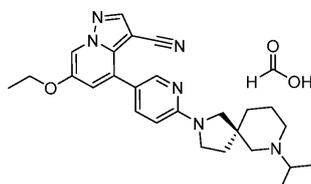
Пример 531.



(S)-6-этоксид-4-(6-(7-изопропил-2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь дигидрохлорида ((S)-4-(6-(2,7-диазаспиро[4,5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 523; 15 мг, 0,032 ммоль) и 2-йодпропана (5,90 мг, 0,0347 ммоль) в ДХМ (158 мкл) добавляли DIEA (5,50 мкл, 0,0316 ммоль), затем реакционный сосуд плотно закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Вводили дополнительное количество 2-йодпропана (одна капля) и DIEA (одна капля), сосуд повторно плотно закрывали и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN в воде в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (10,3 мг, выход 73%). МС (apci) $m/z=445,3$ (M+H).

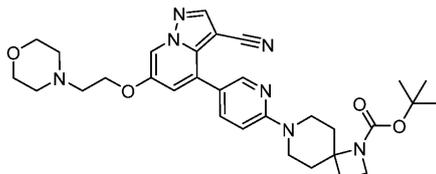
Пример 532.



Формиат (R)-6-этокси-4-(6-(7-изопропил-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь дигидрохлорида (R)-4-(6-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 521; 15 мг, 0,032 ммоль) и 2-йодпропана (5,9 мг, 0,035 ммоль) в ДХМ (158 мкл) добавляли DIEA (16 мкл, 0,035 ммоль), затем реакционный сосуд плотно закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Вводили дополнительное количество 2-йодпропана (одна капля) и DIEA (одна капля), сосуд повторно плотно закрывали и смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-40% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6,7 мг, выход 48%). МС (арси) $m/z=445,3$ (M+H).

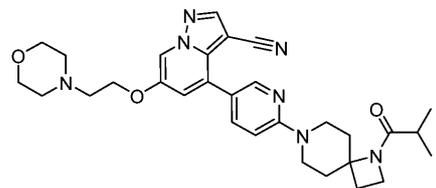
Пример 533.



трет-бутил 7-(5-(3-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилат.

В суспензию 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P95; 400 мг, 1,09 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) добавляли DIEA (570,5 мкл, 3,266 ммоль) и трет-бутил-1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилат (345,0 мг, 1,524 ммоль), а затем перемешивали в течение 17 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную суспензию разбавляли водой (10 мл), перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, а затем фильтровали. Выделенные твердые вещества промывали водой и сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением очищенного указанного в заголовке соединения (650,6 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=574,3$ (M+H).

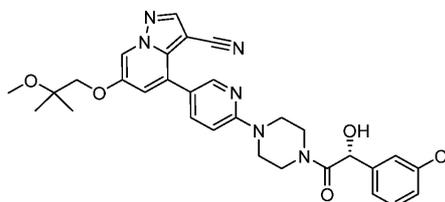
Пример 534.



4-(6-(1-изобутирил-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорид 4-(6-(1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P96; 25 мг, 0,046 ммоль) в DMA (500 мкл) добавляли последовательно DIEA (23,9 мкл, 0,137 ммоль), изомасляную кислоту (6,36 мкл, 0,0686 ммоль) и NATU (26,1 мг, 0,0686 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию разбавляли водой для растворения осадка, и раствор непосредственно очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-95% ACN/воду в качестве градиента элюента) с получением указанного в заголовке соединения (10,4 мг, выход 42%). МС (арси) $m/z=544,3$ (M+H).

Пример 535.

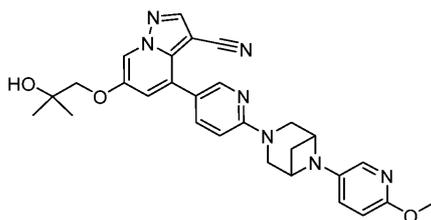


(R)-4-(6-(4-(2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-метокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор дигидрохлорид 6-(2-метокси-2-метилпропокси)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 246; 25 мг, 0,052 ммоль) и (R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиуксусной кислоты (10 мг, 0,052 ммоль) в ДХМ (520 мкл) последовательно добавляли DIEA (55 мкл, 0,313 ммоль) и NATU (22 мг, 0,057 ммоль), затем перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические экстракты объединяли и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% ацетон/смесь изомеров гексана в качестве градиента).

ента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 42%). МС (арси) $m/z=575,2$ (M+H).

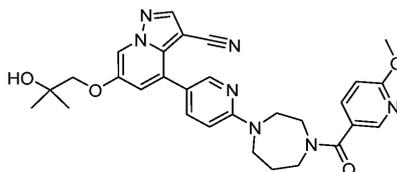
Пример 536.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)-3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Через смесь дигидрохлорид 4-(6-(3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P43; 100 мг, 0,210 ммоль), 5-бром-2-метоксипиридина (40,66 мкл, 0,3142 ммоль), KOtBu (117,5 мг, 1,047 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (10,84 мг, 0,01047 ммоль) и X-phos (19,97 мг, 0,04189 ммоль) в толуоле (1047 мкл) продували N₂(г) в течение 30 секунд. После того, как реакционный сосуд плотно закрыли в атмосфере N₂(г), реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при 100°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь распределяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). После разделения фаз водные экстракты промывали дополнительным количеством ДХМ (3×5 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 5-55% ACN в воде и снова используя 5-45% ACN в воде в качестве градиента элюентов) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (4 мг, 4% выход). МС (арси) $m/z=512,2$ (M+H).

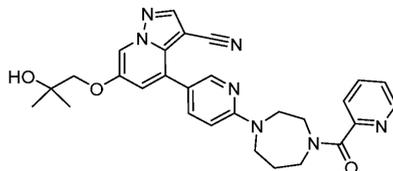
Пример 537.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(6-метоксиникотиноил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь бис-(2,2,2-трифторацетат) 4-(6-(1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P98; 50 мг, 0,0788 ммоль), DIEA (68,6 мкл, 0,394 ммоль), NATU (89,9 мг, 0,236 ммоль) и 6-метоксиникотиновой кислоты (36,2 мг, 0,236 ммоль) в ДМФА (500 мкл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество DIEA (50 мкл, 0,287 ммоль), 6-метоксиникотиновую кислоту (30 мг, 0,196 ммоль) и NATU (50 мг, 0,131 ммоль), и перемешивали в течение дополнительных 5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили насыщенным NH₄Cl(водн.). После разделения фаз водные экстракты промывали дополнительным количеством ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты затем сушили над безводным Na₂SO₄(тв), фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-20% MeOH [1% NH₄OH]/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (42,7 мг, количественный выход). МС (арси) $m/z=542,3$ (M+H).

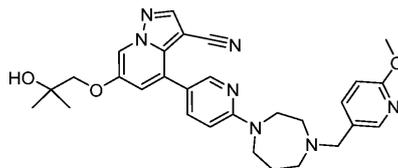
Пример 538.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-пиколиноил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (37,5 мг, выход 93%) получали используя методику, аналогичную описанной для (6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(6-метоксиникотиноил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 537), заменяя 6-метоксиникотиновую кислоту на пиколиновую кислоту. МС (арси) $m/z=512,25$ (M+H).

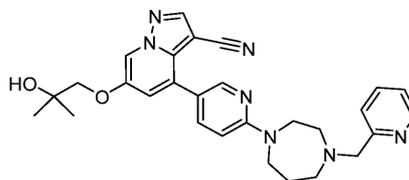
Пример 539.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P98; 50 мг, 0,0788 ммоль), TEA (54,9 мкл, 0,394 ммоль), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (50,1 мг, 0,236 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегида (32,4 мг, 0,236 ммоль) в ДМФА (500 мкл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили насыщенным $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{водн.})}$. После разделения фаз водные экстракты промывали дополнительным количеством ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{ТВ})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-20% MeOH/EtOAc в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (33,8 мг, выход 81%). МС (арси) $m/z=528,3$ (M+H).

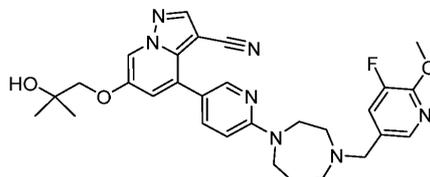
Пример 540.



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (39 мг, выход 99%) получали по методике, аналогичной описанной для 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 539), заменяя 6-метоксиникотинальдегид на пиколинальдегид. МС (арси) $m/z=498,3$ (M+H).

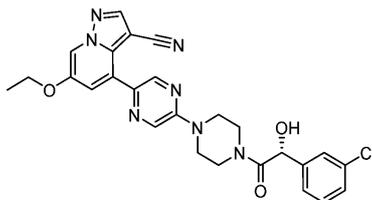
Пример 541.



4-(6-(4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(6-(1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P98; 50 мг, 0,0788 ммоль) в DMA (500 мкл) добавляли 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид (36,7 мг, 0,237 ммоль), TEA (77 мкл, 0,55 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (50 мг, 0,237 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество TEA (77 мкл, 0,55 ммоль), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (50 мг, 0,237 ммоль) и 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид (36,7 мг, 0,237 ммоль), а затем перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока ЖХМС не показала полный расход исходного вещества. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-25% EtOAc/MeOH в качестве градиента элюента) и снова методом обращенно-фазовой хроматографии C18 (используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. Соль ТФК нейтрализовали 1 М NaOH и насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты затем сушили над безводным $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{ТВ})}$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением очищенного соединения, указанного в заголовке (30 мг, 70% выход). МС (арси) $m/z=546,2$ (M+H).

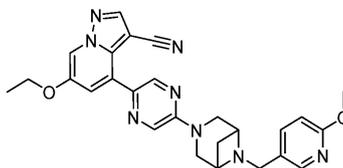
Пример 542.



(R)-4-(5-(4-(2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь бис-(2,2,2-трифторацетата) 6-этокси-4-(5-(пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P101; 35 мг, 0,061 ммоль), (R)-(-)-3-хлорминдальной кислоты (14 мг, 0,073 ммоль), NATU (25 мг, 0,067 ммоль) в ДХМ (606 мкл) добавляли DIEA (32 мкл, 0,18 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, затем 0-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюентов) и фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с MeOH. Полученный осадок собирали фильтрованием с получением очищенного указанного в заголовке соединения (6 мг, 19% выход). МС (apci) $m/z=518,1$ (M+H).

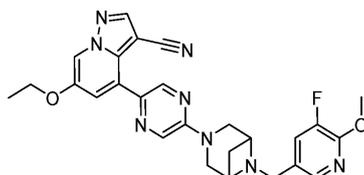
Пример 543.



6-этокси-4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В смесь бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(5-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P103; 20 мг, 0,034 ммоль) в ДХМ (679 мкл) добавляли 6-метоксиникотинальдегид (14 мг, 0,10 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (36 мг, 0,17 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 92%). МС (apci) $m/z=483,2$ (M+H).

Пример 544.



6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

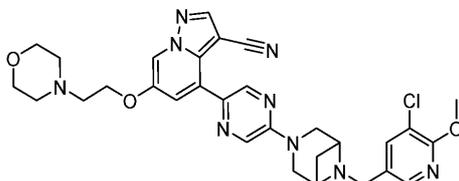
В смесь бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(5-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P103; 20 мг, 0,034 ммоль) в ДХМ (679 мкл) добавляли 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид (16 мг, 0,10 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (36 мг, 0,17 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (14 мг, выход 82%). МС (apci) $m/z=501,2$ (M+H).

Соединения в табл. GG получали с использованием способа, аналогичного описанному в синтезе 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 544), заменяя 5-фтор-6-метоксиникотинальдегид соответствующим альдегидом. Реакции контролировали на завершение с помощью ЖХМС, так как такие длительности реакции были соответственно скорректированы. После хроматографической очистки с использованием подходящего градиента элюента выделяли указанные в заголовке соединения.

Таблица GG

№ Примера	Структура	Химическое название	МС арси (m/z)
545		4-(5-(6-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	517,1 (M+H)
546		6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-4-(5-(6-((6-этилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	481,2 (M+H)
547		6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-4-(5-(6-(3-фтор-4-метоксибензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	500,2 (M+H)
548		6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-4-(5-(6-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	483,2 (M+H)

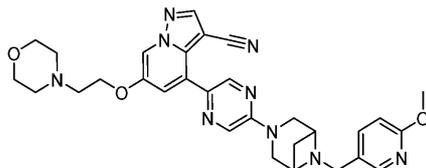
Пример 549.



4-(5-(6-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор бис-(2,2,2-трифторацетата) 4-(5-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P106; 22,2 мг, 0,0329 ммоль) в ДХМ (658,2 мкл) последовательно добавляли 5-хлор-6-метоксиникотинальдегид (28,23 мг, 0,1646 ммоль) и NaBH(АсО)₃ (69,75 мг, 0,3291 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали через ПВДФ дисковый шприцевой фильтр (0,45 мкм). Фильтрат очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-100% ДХМ в смеси изомеров гексана, затем 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH₄OH в качестве градиента элюентов). Фракции, содержащие желаемый продукт, упаривали при пониженном давлении азеотропно с Et₂O с получением очищенного указанного в заголовке соединения (13,08 мг, выход 66%). МС (арси) m/z=602,2 (M+H).

Пример 550.

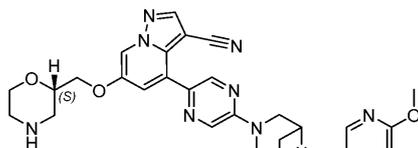


4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (2,07 мг, 7% выход) получали, используя методику, аналогичную описанной для синтеза 4-(5-(6-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 549), заменяя (5-хлор-6-метоксиникотинальдегид на 6-метоксиникотинальдегид и проводя дополнительную хромато-

графическую очистку (с использованием колонки на силикагеле и 0-10% MeOH в EtOAc в качестве градиента элюента). МС (apci) $m/z=568,3$ (M+H).

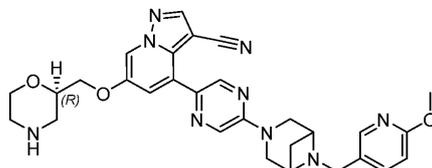
Пример 551.



4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(((S)морфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор трет-бутил(2S)-2-(((3-циано-4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (интермедиат P112; 55,9 мг, 0,0855 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,1 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении, получая соль ТФК. Остаток соли ТФК очищали и превращали в свободное основание с помощью хроматографии на силикагеле (используя 0-20% ДХМ/MeOH/2% NH₄OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 40%). МС (apci) $m/z=554,3$ (M+H).

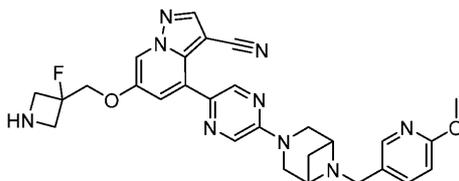
Пример 552.



4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(((R)морфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение (1,6 мг, 3% выход) получали, используя методику, аналогичную описанной для синтеза 4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)-6-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 551), заменяя трет-бутил(2S)-2-(((3-циано-4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (интермедиат P112) на трет-бутил(2R)-2-(((3-циано-4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (интермедиат P111). МС (apci) $m/z=554,3$ (M+H).

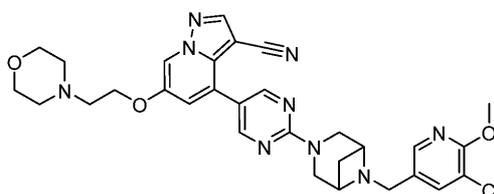
Пример 553.



6-((3-фторазетидин-3-ил)метокси)-4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

В раствор трет-бутил 3-(((3-циано-4-(5-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (интермедиат P115; 48 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,1 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и нейтрализовали путем экстрагирования насыщенным NaHCO₃(водн.) (10 мл). Двухфазную смесь экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (3х) и объединенные экстракты ДХМ упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ (1 мл) и пентаном (5 мл). Образовавшийся осадок собирали вакуумной фильтрацией и сушили в высоком вакууме с получением очищенного указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 49%). МС (apci) $m/z=542,2$ (M+H).

Пример 554.

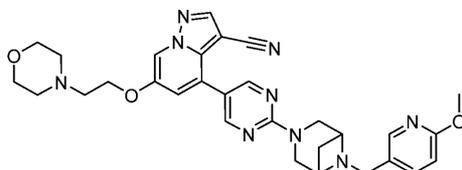


4-(2-(6-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-

ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь 5-хлор-6-метоксиникотинальдегида (59,56 мг, 0,3471 ммоль), 4-(2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-5-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P117; 31 мг, 0,069 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (147,1 мг, 0,6943 ммоль) в ДХМ (694,3 мкл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-10% MeOH в EtOAc с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) с получением очищенного указанного в заголовке соединения (15,19 мг, 35% выход). МС (apci) $m/z=602,3$ (M+H).

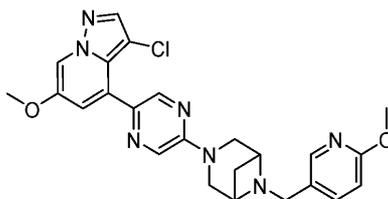
Пример 555.



4-(2-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-5-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Смесь 6-метоксиникотинальдегида (47,6 мг, 0,347 ммоль), 4-(2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-5-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (интермедиат P117; 31 мг, 0,069 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (147 мг, 0,694 ммоль) в ДХМ (694 мкл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством хроматографии на силикагеле (используя 0-10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента) для получения очищенного указанного в заголовке соединения (7,37 мг, 19% выход). МС (apci) $m/z=568,3$ (M+H).

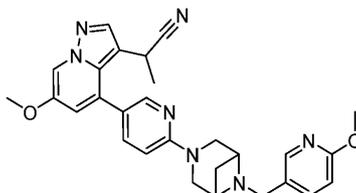
Пример 556.



3-(5-(3-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан.

В смесь 3-хлор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (интермедиат P98; 75 мг, 0,24 ммоль), 3-(5-хлорпиразин-2-ил)-6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (интермедиат R25; 108 мг) 0,16 ммоль), X-phos (15 мг, 0,032 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,4 мг, 0,0081 ммоль) в диоксане (810 мкл) добавляли 2 М K_3PO_4 (водн.) (243 мкл, 0,49 ммоль). Смесь продували $\text{Ar}(\text{r})$, а затем реакционный сосуд плотно закрывали. 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 in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (используя 10% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH в качестве градиента элюента). Фракции, содержащие желаемый продукт, упаривали при пониженном давлении и остаток растирали с ДХМ (0,5 мл) и пентаном (1 мл). Осадок собирали фильтрацией и высушивали in vacuo с получением очищенного указанного в заголовке соединения (10 мг, 13% выход). МС (apci) $m/z=478,1$ (M+H).

Пример 557.

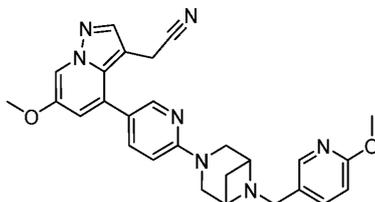


2-(6-метокси-4-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пропаннитрил.

Смесь 2-(4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пропаннитрила (интермедиат P120; 33 мг, 0,12 ммоль), 6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (интермедиат R28; 42 мг, 0,099 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 мг, 0,0099 ммоль) и 2 М Na_2CO_3 (водн.) (250 мкл, 0,50 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали в течение 15 ч при 80°C. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 0-30% ACN в воде с 0,1% ТФК в каче-

стве градиента элюента), превращали в свободное основание с помощью насыщенного NaHCO_3 (водн.), экстрагировали ДХМ и упаривали с получением чистого указанного в заголовке соединения (33 мг, выход 67%). МС (арси) $m/z=496,2$ (M+H).

Пример 558.



2-(6-метокси-4-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)ацетонитрил.

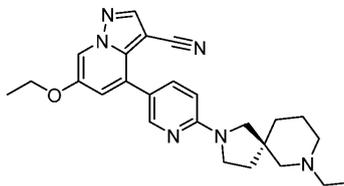
Смесь 2-(4-бром-6-метоксипиридин-3-ил)пиридин-3-ил)ацетонитрила (интермедиат P122; 32 мг, 0,12 ммоль), 6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (интермедиат R28; 42 мг, 0,099 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 мг, 0,0099 ммоль) и 2 М Na_2CO_3 (водн.) (250 мкл, 0,50 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали в течение 15 ч при 80°C. Реакционную смесь упаривали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на обращенной фазе C18 (используя 0-30% АСН в воде с 0,1% ТФК в качестве градиента элюента), превращали в свободное основание с помощью насыщенного NaHCO_3 (водн.), экстрагировали ДХМ и упаривали с получением очищенного указанного в заголовке соединения (36 мг, выход 75%). МС (арси) $m/z=482,2$ (M+H).

Соединения в табл. НН получали с использованием способа, аналогичного описанному при синтезе 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 544), заменяя 5-фтор-6-метоксиникотининальдегид соответствующим альдегидом.

Таблица НН

№ Примера	Структура	Химическое название	MS арси (m/z)
559		6-этокси-4-(5-(6-((6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	497,2 (M+H)
560		6-этокси-4-(5-(6-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил	471,2 (M+H)

Пример 561.



(R)-6-этокси-4-(6-(7-этил-2,7-диаза Spiro[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил.

Данное соединение получали используя способ, аналогичный описанному в синтезе (R)-6-этокси-4-(6-(7-метил-2,7-диаза Spiro[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (пример 528), заменяя формальдегид ацетальдегидом. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на обращенной фазе (от 5 до 45% АСН в воде с 0,1% ТФК), затем превращая в свободное основание с помощью NaHCO_3 (насыщ.) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (3,9 мг, выход 29%). МС (арси) $m/z=431,3$ (M+H).

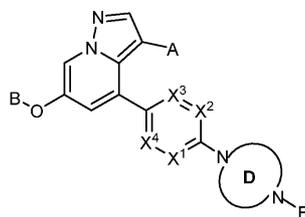
Условные сокращения:

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)
BF ₃ •Et ₂ O	Диэтилэфират трифторида бора
Вос	трет-бутилкарбоксилатная группа
Вос-ангидрид	ди-трет-бутилдикарбонат
n-BuLi	n-бутиллитий или 1-бутиллитий
s-BuOH	Втор-бутанол или 2-бутанол
трет-BuOH	трет-бутанол или 2-метилпропан-2-ол
CuI	Йодид меди (I)
Cu(OAc) ₂	Диацетат меди (II)
d	день, дни
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
ДИ вода	Деионизированная вода
диоксан	1,4-диоксан
DMA	N,N-диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMFA	N,N-диметилформамид
DMP	Периодат Десса-Мартина; 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3-(1H)-он
DMCO	Диметилсульфоксид
диоксан	1,4-диоксан
EDC-HCl	Гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этиловый спирт
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-оксидилгексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
HBTU	Гексафторфосфат 3-[бис(диметиламино)метилиумил]-3H-бензотриазол-1-оксид или 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
HOAc	Уксусная кислота
изо-PrOH	Изопропанол
изо-PrMgCl	Изопропилмагний хлорид
KOAc	Ацетат калия
ЖХМС	Жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LiHMDS	Гексаметилдисилазид лития
MeOH	метанол
Me ₄ N(AcO) ₃ BH	Триацетоксиборгидрид тетраметиламмония
мин	минута, минуты

MsCl	метансульфонилхлорид
MSH	о-(мезитилсульфонил)гидроксиламин
МТБЭ	Метил-трет-бутиловый эфир
NCS	N-хлорсукцинимид
NBS	N-бромсукцинимид
NIS	N-иодсукцинимид
NaBH(AcO) ₃	Триацетоксидборгидрид натрия
NH ₄ OAc	Ацетат аммония
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(добензилиденацетон)дипалладий (0)
PdCl ₂ (dppf)•CH ₂ Cl ₂	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий (II) дихлорид дихлорметановый комплекс
Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) хлороформ комплекс
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II)
PPh ₃	трифенилфосфин
Смола P1-HCO ₃	Stratospheres MP-HCO ₃
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
TEA	триэтиламин
Tf-O-Tf	трифторметансульфоновоый ангидрид
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMSCN	Триметилсилилцианид
Трифосген	(бис(трихлорметил)карбонат
TsCl	4-толуолсульфонилхлорид
X-Phos	дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил) фосфин

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

- и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X¹, X², X³ и X⁴ независимо представляют собой CH, CF, CCH₃ или N, где ноль, один или два из X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой N;
- A представляет собой H, CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, циклопропил, -CH₂CN или -CH(CN)CH₃;
- B представляет собой:
- водород,
 - C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
 - гидрокси-C₂-C₆-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом,
 - дигидрокси-C₃-C₆-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом,
 - (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
 - (R¹R²N)C₁-C₆-алкил, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH и где R¹ и R² независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);
 - гет-Ar¹C₁-C₃-алкил, где гет-Ar¹ 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;
 - (C₃-C₆-циклоалкил)C₁-C₃-алкил, где указанный циклоалкил необязательно замещен OH,
 - гет-Сус^a)C₁-C₃-алкил,
 - гет-Сус^a;
 - C₃-C₆-циклоалкил, где указанный циклоалкил необязательно замещен OH,

(l) $(C_1-C_4\text{-алкил})C(=O)O-C_1-C_6\text{-алкил}$, где каждый из $C_1-C_4\text{-алкильного}$ и $C_1-C_6\text{-алкильного}$ фрагментов необязательно и независимо замещены 1-3 атомами фтора, или

(m) $(R^1R^2N)C(=O)C_1-C_6\text{-алкил}$, где R^1 и R^2 независимо представляют собой H или $C_1-C_6\text{-алкил}$ (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

гет-Сус^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, $C_1-C_6\text{-алкила}$ (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидрокси- $C_1-C_6\text{-алкила}$, $C_1-C_6\text{-алкокси}$, $(C_1-C_6\text{-алкил})C(=O)$, $(C_1-C_6\text{-алкокси})C_1-C_6\text{-алкила}$ и фтора, или где гет-Сус^a замещен оксогруппой;

кольцо D представляет собой (i) насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, (ii) насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, (iii) насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, имеющее два кольцевых атома азота, или (iv) насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, где каждое из указанных колец необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, $C_1-C_3\text{-алкила}$, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или $C_1-C_3\text{-алкокси}$, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) циклоалкилиденовым кольцом C_3-C_6 или (c) оксогруппой;

E представляет собой:

(a) водород,

(b) $C_1-C_6\text{-алкил}$, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(c) $(C_1-C_6\text{-алкокси})C_1-C_6\text{-алкил}$, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(d) $(C_1-C_6\text{-алкил})C(=O)-$, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора или заместителем R^gR^hN , где R^g и R^h независимо представляют собой H или $C_1-C_6\text{-алкил}$,

(e) $(\text{гидрокси-}C_2-C_6\text{-алкил})C(=O)-$, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(f) $(C_1-C_6\text{-алкокси})C(=O)-$,

(g) $(C_3-C_6\text{-циклоалкил})C(=O)-$, где указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из $C_1-C_6\text{-алкила}$, $C_1-C_6\text{-алкокси}$, OH и $(C_1-C_6\text{-алкокси})C_1-C_6\text{-алкила}$, или указанный циклоалкил замещен 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O,

(h) $Ar^1C_1-C_6\text{-алкил}-$,

(i) $Ar^1(C_1-C_6\text{-алкил})C(=O)-$, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси- $C_1-C_6\text{-алкилом}$ -, $C_1-C_6\text{-алкокси}$ -, R^mR^nN - или $R^mR^nN-CH_2-$, где каждый R^m и R^n независимо представляет собой H или $C_1-C_6\text{-алкил}$,

(j) гет- $Ar^2C_1-C_6\text{-алкил}-$, где алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,

(k) гет- $Ar^2(C_1-C_6\text{-алкил})C(=O)-$, где указанный алкильный фрагмент необязательно замещен OH, гидрокси- $C_1-C_6\text{-алкилом}$ или $C_1-C_6\text{-алкокси}$,

(l) гет- $Ar^2C(=O)-$,

(m) гет-Сус¹ $C(=O)-$,

(n) гет-Сус¹ $C_1-C_6\text{-алкил}-$,

(o) $R^3R^4NC(=O)-$,

(p) $Ar^1N(R^3)C(=O)-$,

(q) гет- $Ar^2N(R^3)C(=O)-$,

(r) $(C_1-C_6\text{-алкил})SO_2-$, где алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,

(s) Ar^1SO_2- ,

(t) гет- Ar^2SO_2- ,

(u) N- $(C_1-C_6\text{-алкил})$ пиридионил,

(v) $Ar^1C(=O)-$,

(w) $Ar^1O-C(=O)-$,

(x) $(C_3-C_6\text{-циклоалкил})(C_1-C_6\text{-алкил})C(=O)-$,

(y) $(C_3-C_6\text{-циклоалкил})(C_1-C_6\text{-алкил})SO_2-$, где алкильный фрагмент необязательно замещен 1-3 атомами фтора,

(z) $Ar^1(C_1-C_6\text{-алкил})SO_2-$,

(aa) гет-Сус¹-O-C(=O)-,

(bb) гет-Сус¹CH₂C(=O)-,

(cc) гет- Ar^2 или

(dd) $C_3-C_6\text{-циклоалкил}$;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, $C_1-C_6\text{-алкила}$ (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), $C_1-C_6\text{-алкокси}$ (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^cR^fN -, где R^c и R^f независимо представляют собой H или $C_1-C_6\text{-алкил}$, $(R^pR^qN)C_1-C_6\text{-алкокси}-$, где R^p и R^q независимо представляют собой H или $C_1-C_6\text{-алкил}$, и (гет- Ar^a) $C_1-C_6\text{-алкил}-$, где гет- Ar^a представляет собой 5-6-членное

гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, или Ar¹ представляет собой фенильное кольцо, сконденсированное с 5-6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

гет-Ar² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота, где гет-Ar² 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), R^cR^fN-, где R^c и R^f независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил, OH, (C₁-C₆-алкокси)C₁-C₆-алкокси- и C₃-C₆-циклоалкил;

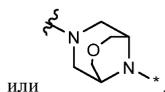
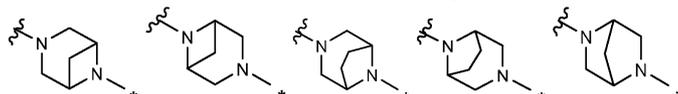
гет-Cус¹ представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆-алкокси и галогена;

R³ представляет собой H или C₁-C₆-алкил и

R⁴ представляет собой C₁-C₆-алкил.

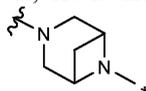
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что кольцо D представляет собой насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, имеющее два кольцевых атома азота и необязательно имеющее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, причем указанное кольцо необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C₁-C₃-алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C₁-C₃-алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой.

3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что кольцо D представляет собой



где волнистая линия указывает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴, и звездочка указывает точку присоединения к группе E.

4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что кольцо D представляет собой



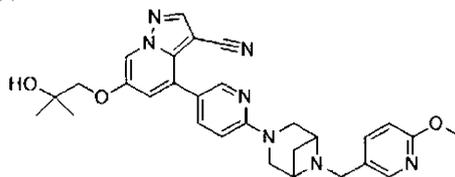
5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что В представляет собой гидроксид-C₂-C₆-алкил, где алкильный фрагмент необязательно замещен C₃-C₆-циклоалкилиденовым кольцом.

6. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что В представляет собой (гет-Cус^a)C₁-C₃-алкил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что X¹ представляет собой N и X², X³ и X⁴ представляют собой CH.

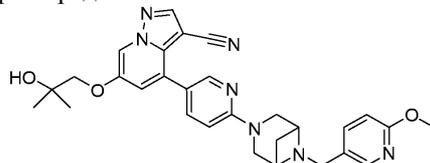
8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что А представляет собой CN.

9. Соединение, которое представляет собой

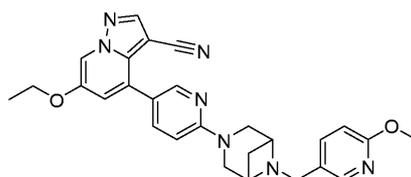


или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, которое представляет собой

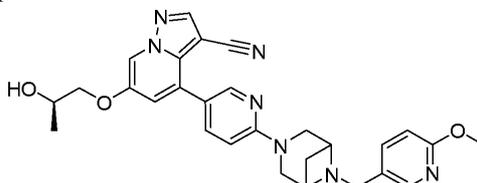


11. Соединение, которое представляет собой



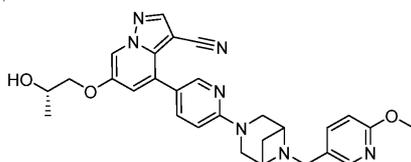
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение, которое представляет собой



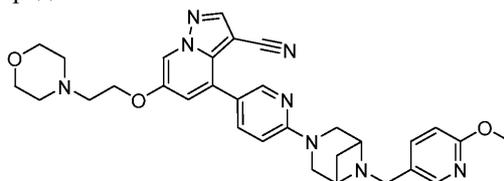
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-14 в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.8-14 в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака, связанного с RET.

18. Применение по п.17, отличающееся тем, что указанный рак связан с дисрегуляцией экспрессии или активности гена RET и/или RET протеинкиназы.

19. Применение по любому из пп.17, 18, 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.

20. Применение по п.19, отличающееся тем, что рак легких представляет собой рак лёгких со слиянием гена RET или рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

21. Применение по п.19, отличающееся тем, что рак легких представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, бронхоклеточный рак легких или аденокарциному легких.

22. Применение по любому из пп.17-21, отличающееся тем, что лекарственное средство составлено для перорального введения.

