

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041461

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.26

(21) Номер заявки
201891626

(22) Дата подачи заявки
2017.01.17

(51) Int. Cl. A61K 31/415 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 231/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

(31) 62/281,252

(32) 2016.01.21

(33) US

(43) 2019.04.30

(86) PCT/US2017/013815

(87) WO 2017/127371 2017.07.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЗИБО БИОПОЛАР ЧАНГШЕНГ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО. ЛТД.;
ШАНХАЙ ИНСТИТУТ ОФ
МАТЕРИА МЕДИКА, ЧАЙНИЗ
АКАДЕМИ ОФ САЙНСЕС (CN)

(72) Изобретатель:

Лиао Ксибин (US), Ли Ждя (CN), Лю
Жиджиан (US), Жоу Юбо, Гао Анхун
(CN)

(74) Представитель:

Маркин Д.Н. (RU)

(56) US-B1-7718662

PUBCHEM-CID 67079916 Create Date: 30
November 2012 (30.11.2012) pg 4, Fig

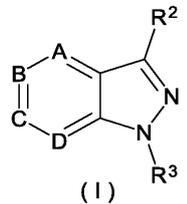
PUBCHEM-CID 90054158 Create Date: 13
February 2015 (13.02.2015) pg 4, Fig

US-A1-20120129852

WO-A1-2004113303

WO-A1-2002080926

(57) Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (Btk), имеющие формулу (I)



041461 B1

041461 B1

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/281252, поданной 21 января 2016 г., которая включена посредством ссылки для всех целей, как если бы полностью была представлена в данном документе.

Область техники

В данном документе описаны ингибиторы тирозинкиназы Брутона, способы получения таких ингибиторов и фармацевтические композиции, содержащие такие ингибиторы.

Уровень техники

Тирозинкиназа Брутона (Btk) играет важную роль в сигнальной трансдукции в В-клетках и является фактором, дающим вклад в выживание, дифференциацию, пролиферацию и активацию В-клеток. На данный момент существует необходимость в способах лечения заболеваний, в которых принимают участие В-клетки или тучные клетки. Также известно, что Btk принимает участие в активации тучных клеток и в физиологических функциях тромбоцитов. Следовательно, ингибиторы Btk являются эффективными для лечения заболеваний, в которых принимают участие В-клетки или тучные клетки, например аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, тромбозмобилических заболеваний и раковых заболеваний.

Сущность изобретения

Ингибиторы Btk, описанные в данном документе имеют формулу (I)

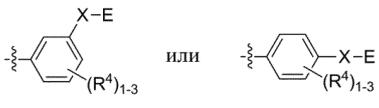


где А представляет собой CR¹;

каждый из В, С и D представляет собой N или C-H при условии, что только один или два из А, В, С и D могут представлять собой N;

R¹ представляет собой водород, OH, CN, NHOH или CONH₂;

R² представляет собой



-X-E представляет собой одно из следующего:

(1) X представляет собой O, OCR^aR^b, CR^aR^bO, S(O), S(O)₂, CR^aR^b, NR^c(C=O), C=ONR^c или связь; и E представляет собой водород, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инденил, дигидроинденил, замещенный одним-тремя заместителями R⁵; или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

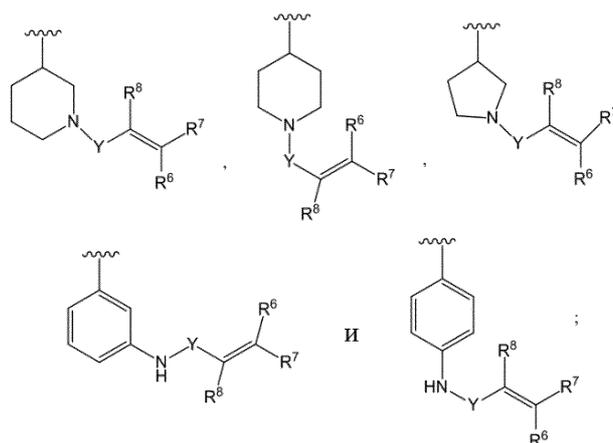
(2) -X-E представляет собой водород, галоген, -OR^a, -O(CH₂)₁₋₄R^a, -CN, -NO₂;

R⁴ и R⁵, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, циано, OCF₃, OCF₂H, C₁₋₆алкила, обязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C₃₋₆циклоалкила, обязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C₁₋₄алкокси, обязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C₁₋₄алкилтио, обязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C₁₋₄алкилсульфонил, обязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, карбоксы, C₁₋₄алкилоксикарбонила и C₁₋₄алкилкарбонила;

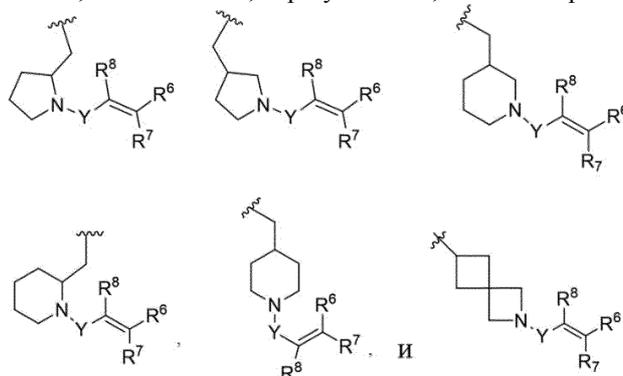
R^a и R^b, каждый независимо, представляют собой водород, фтор или C₁₋₃алкил, обязательно замещенный одним-пятью атомами фтора;

R^c представляет собой водород или C₁₋₃алкил, обязательно замещенный одним-пятью атомами фтора;

R³ выбран из группы, состоящей из:



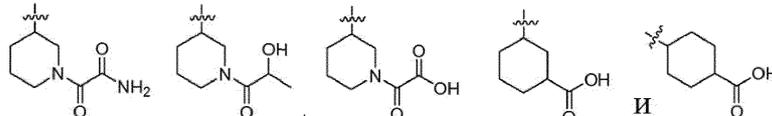
где Y представляет собой C(=O), OC(=O), NHC(=O), S=O, S(=O)₂ или NHS(=O)₂; и R⁶, R⁷, R⁸, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, CN, C₁₋₄алкил, C₁₋₆алкоксиалкил, C₁₋₈алкиламиноалкил или C₁₋₄алкилфенил; или R⁷ и R⁸, взятые вместе, образуют связь, или R³ выбран из группы, состоящей из:



Y представляет собой C(=O), OC(=O), NHC(=O), S=O, S(=O)₂ или NHS(=O)₂;
R⁶, R⁷, R⁸, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₆алкоксиалкил, C₁₋₈алкиламиноалкил или C₁₋₄алкилфенил; и R⁷ и R⁸ необязательно взяты вместе с образованием связи; его изомер, или его таутомер.

В одном аспекте изобретения в формуле (I) E выбран из фенила, нафтила или дигидроиндена, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя заместителями R⁵.

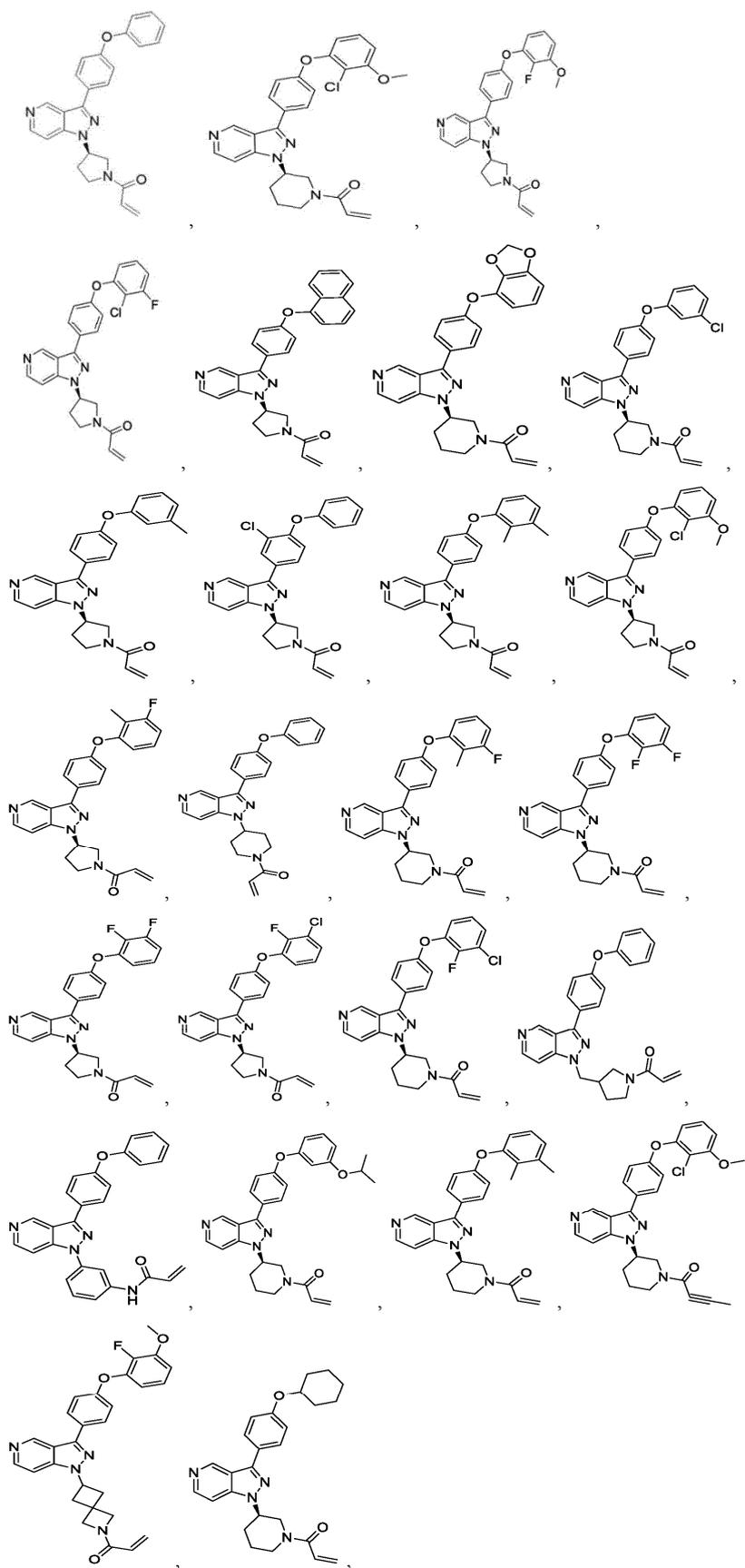
В другом аспекте изобретения в формуле (I) R³ выбран из группы, состоящей из:

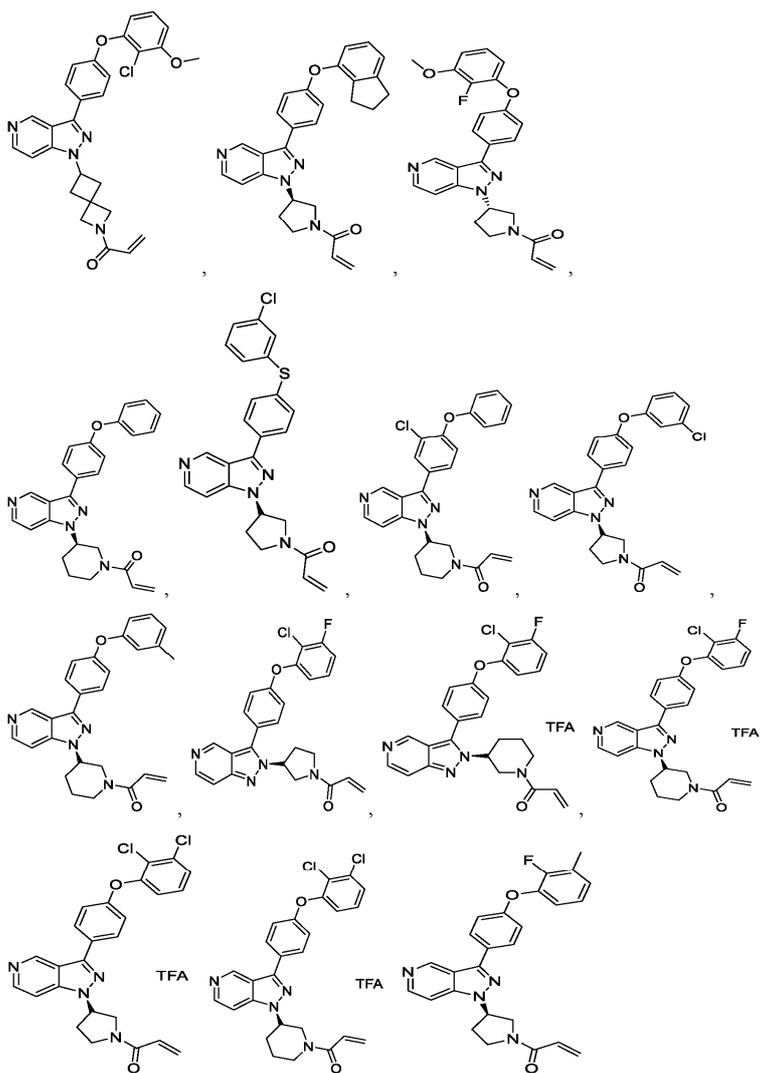


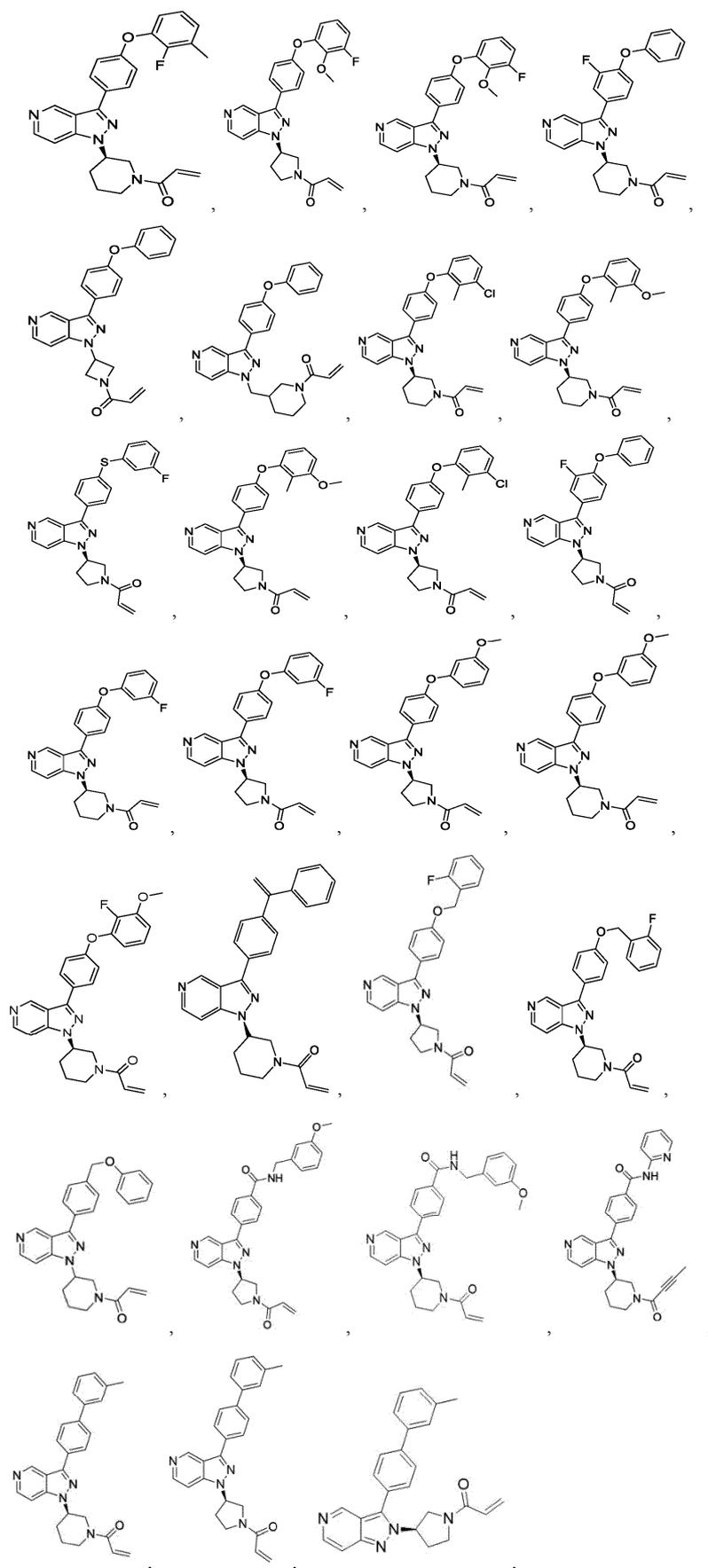
В другом аспекте изобретения в формуле (I) один из B, C и D представляет собой N.

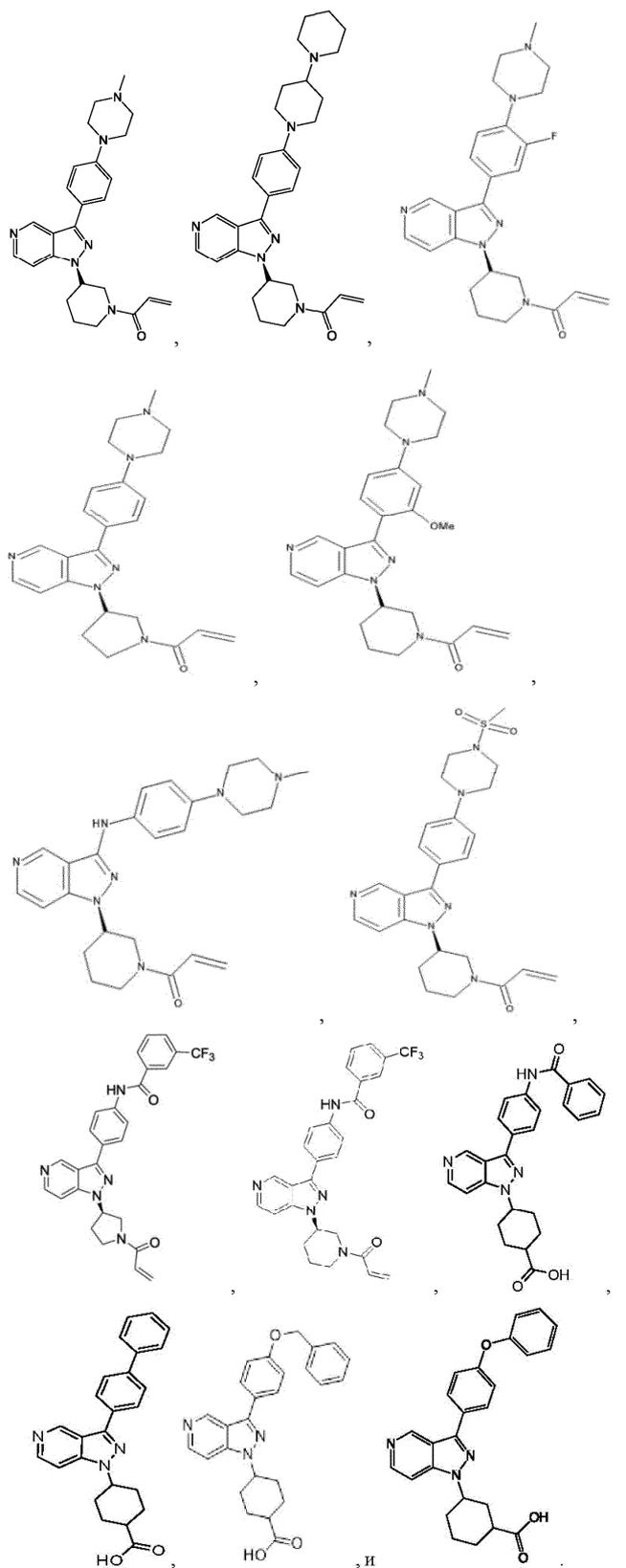
В другом аспекте изобретения в формуле (I) B представляет собой N, и C и D представляют собой C-H.

В другом аспекте изобретения соединение выбрано из группы, состоящей из:



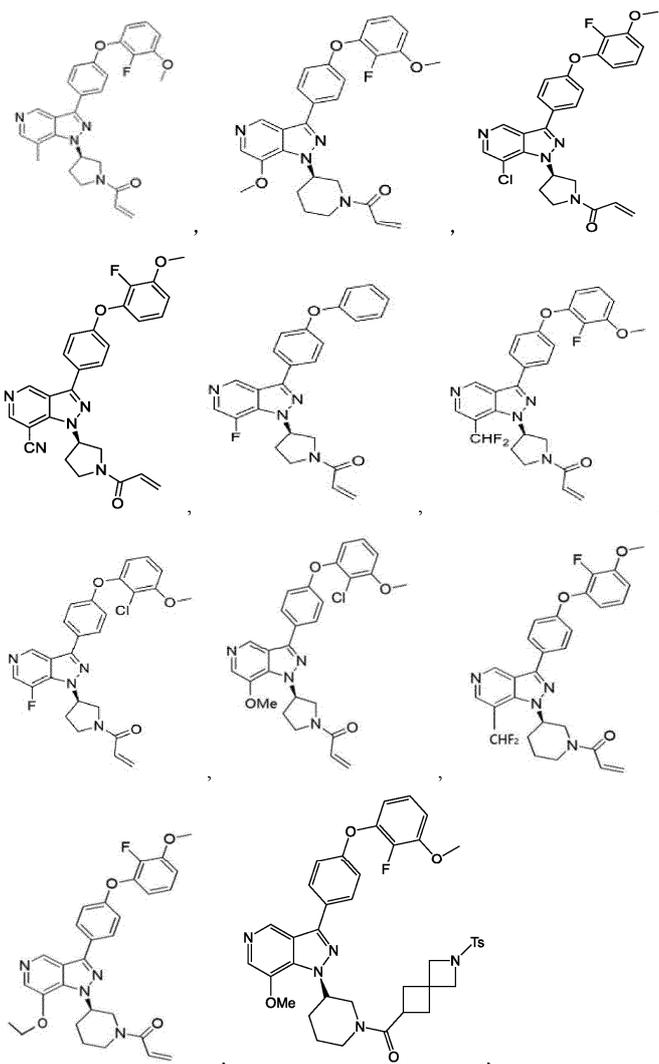


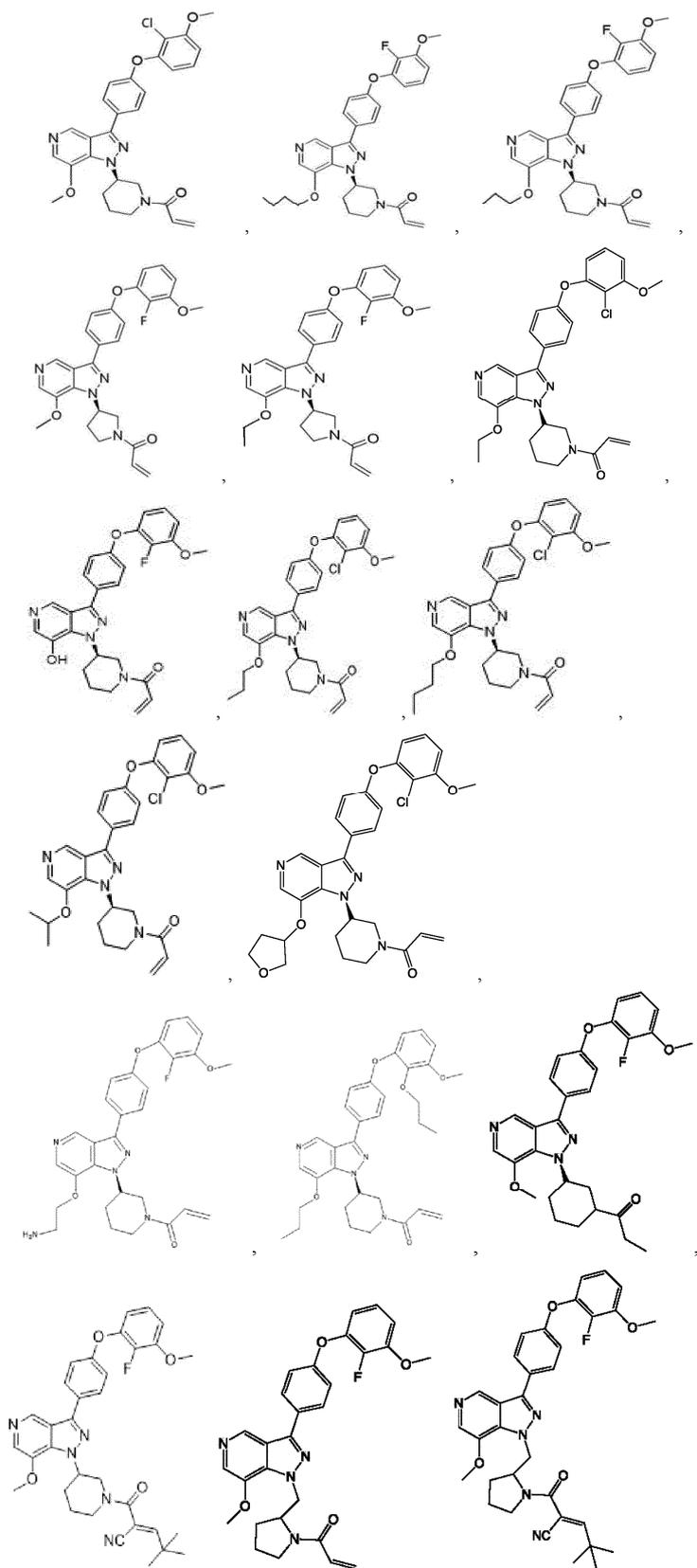


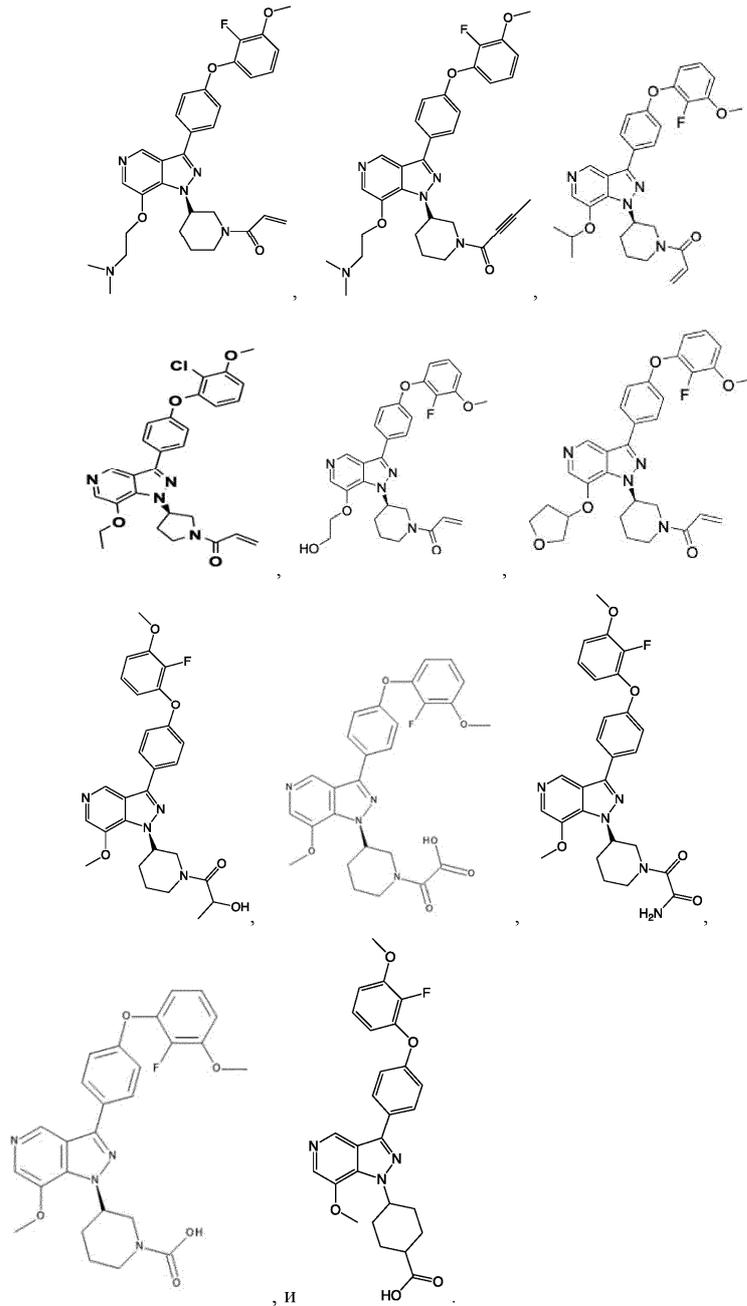


В другом аспекте изобретения, соединение выбрано из группы, состоящей из:

041461







Подробное описание сущности изобретения

Способы, описанные в данном документе, включают в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество одного или большего количества соединений, ингибирующих Vtk, описанных в данном документе.

Пролекарство означает любое соединение, которое высвобождает активное исходное лекарственное средство в соответствии с формулой I *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту, относящемуся к млекопитающим. Пролекарства соединения формулы I получают путем изменения функциональных групп, присутствующих в соединении формулы I, таким образом, чтобы данные изменения можно было расщепить *in vivo* с высвобождением исходного соединения. Пролекарства могут быть получены путем изменения функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, чтобы эти изменения расщеплялись, как при рутинных операциях, так и *in vivo*, до исходных соединений.

Таутомеры означают соединения, образованные в результате явления, при котором протон одного атома молекулы сдвигается к другому атому. Таутомеры также относятся к одному из двух или большего количества структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко переходят из одной изомерной формы в другую. Специалист в данной области техники должен понимать, что возможны другие таутомерные расположения кольцевых атомов. Все такие изомерные формы этих соединений явно включены в данное описание.

Изомеры обозначают соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но отличающиеся природой или последовательностью связывания своих атомов или расположением своих атомов в

пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением своих атомов в пространстве, называются стереоизомерами. Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называют диастереомерами, а те, которые являются не совпадающими при наложении, зеркальными отображениями друг друга, называют энантиомерами. Когда соединение имеет асимметрический центр, например, оно связано с четырьмя различными группами, возможна пара энантиомеров. Хиральное соединение может существовать или в виде отдельного энантиомера, или в виде их смеси. Если не указано иное, предполагается, что описание включает в себя отдельные стереоизомеры, а также смеси.

Некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Сольваты относятся к комплексу, полученному путем объединения молекул растворителя с соединением формулы I. Растворитель может представлять собой органическое соединение, неорганическое соединение или их смесь.

Фармацевтически приемлемые соли представляют те соли, которые в рамках медицинской оценки пригодны для применения в контакте с тканями людей и низших животных без нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и сопоставимы с разумным соотношением польза/риск. Они могут быть получены при заключительном выделении и очистке соединений по данному изобретению или отдельно путем приведения свободной основной функциональной группы в контакт с пригодной неорганической кислотой, такой как соляная кислота, фосфорная кислота или серная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, винная кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, фумаровая кислота, гликолевая кислота, янтарная кислота, пропионовая кислота, уксусная кислота, метансульфоновая кислота и тому подобное. Кислотную функциональную группу можно приводить в контакт с органическим или неорганическим основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития.

Терапевтически эффективное количество означает количество соединения или композиции по данному изобретению, эффективное для ингибирования тирозинкиназы Брутона и получения таким образом требуемого терапевтического эффекта.

При использовании в данном документе, термин "алкил" относится к одновалентной неразветвленной или разветвленной цепи, насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, имеющему несколько атомов углерода в определенной последовательности. Например, C₁₋₆алкил относится в любом из изомеров алкила гексила и алкила пентила, а также к н-, изо-, втор- и трет-бутил-, н-и изо-пропилу, этилу и метилу. Алкил также включает в себя насыщенные алифатические углеводородные радикалы, в которых один или большее количество атомов водорода заменены дейтерием, например CD₃.

Термин "разветвленный алкил" относится к алкильной группе, как указано выше, за исключением того, что в указанном ряду исключены алкильные группы с неразветвленной цепью. Как указано в данном документе, разветвленный алкил включает в себя алкильные группы, в которых алкил присоединен к оставшейся части соединения через вторичный или третичный углерод. Например, изопропил представляет собой разветвленную алкильную группу.

Термин "циклоалкил" относится к любому моноциклическому кольцу алкана, содержащему несколько атомов углерода в определенной последовательности. Например, C₃₋₆циклоалкил относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу и циклогексилу.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бромю и йоду (а альтернативном варианте именуемые фторо, хлоро, бромо и йодо).

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, как указано выше, в которой один или большее количество атомов водорода заменены галогеном (т.е. F, Cl, Br и/или I). Например, C₁₋₆галогеналкил относится к C₁₋₆ линейной или разветвленной алкильной группе, как указано выше, с одним или большим количеством галогенных заместителей. Термин "фторалкил" имеет аналогичное значение за исключением того, что галогенные заместители ограничены фтором. Пригодные фторалкилы включают в себя ряд (CH₂)₀₋₄CF₃.

Термин "C(O)" или "CO" относится к карбонилу. Термин "S(O)₂" или "SO₂" относится к сульфони-лу. Термин "S(O)" или "SO" относится к сульфинулу.

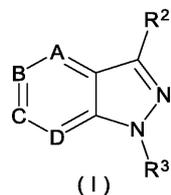
Термин "арил" относится к фенилу, нафтилу, тетрагидронафтилу, инденилу, дигидроинденилу и тому подобному. Арилом, представляющим особый интерес, является фенил.

Термин "гетероарил" относится к (i) 5- или 6-членному гетероароматическому кольцу, содержащему от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (ii) представляет собой гетеробиклическое кольцо, выбранное из хинолинила, изохинолинила и хиноксалинила. Пригодные 5- и 6-членные гетероароматические кольца включают в себя, например, пиридил (также называемый пиридилином), пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиенил, фуранил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил. Представляющий интерес класс гетероариллов состоит из (i) 5- и 6-членных гетероароматических колец, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и (ii) гетеробиклических колец, выбранных из хинолинила, изохинолинила и хиноксалинила. Гетероарилами, представляющими особый интерес, являются пирролил, имидазолил, пиридил, пиразинил, хинолинил (или хинолил), изохинолинил (или изохинолил) и хиноксалинил.

Примеры 4-7-членных насыщенных гетероциклических колец в рамках данного изобретения включают в себя, например, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиразолидинил, гексагидропиримидинил, тиазиналил, тиазепанил, азапанил, диазепанил, тетрагидропиранил, тетрагидротиипиранил и диоксанил. Примеры 4-7-членных ненасыщенных гетероциклических колец в рамках данного изобретения включают в себя мононенасыщенные гетероциклические кольца, соответствующие насыщенным гетероциклическим кольцам, перечисленным в предыдущем предложении, в которых одинарная связь заменена двойной связью (например, одинарная связь углерод-углерод заменена двойной связью углерод-углерод).

Понятно, что конкретные кольца, перечисленные выше, не накладывают ограничения на кольца, которые можно использовать в данном изобретении. Эти кольца являются только иллюстративными.

Синтетические способы получения соединений по данному изобретению проиллюстрированы на следующих схемах, способах и примерах. Исходные вещества коммерчески доступны или могут быть получены в соответствии с методиками, известными в данной области техники или описанными в данном документе. Соединения по данному изобретению проиллюстрированы с помощью конкретных примеров, показанных ниже. Однако эти конкретные примеры не следует истолковывать, как образующие единственный класс, который считается изобретением. Эти примеры дополнительно иллюстрируют подробности получения соединений по данному изобретению. Специалисты в данной области техники без труда поймут, что для получения таких соединений можно использовать известные изменения в условиях и способах.



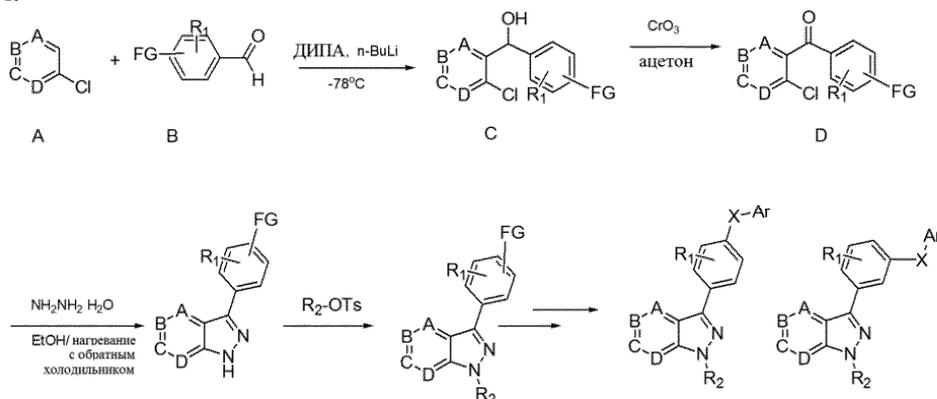
Соединения, ингибирующие Btk, формулы I можно получить с помощью способов, хорошо известных в области органической химии. Исходные вещества, используемые для синтеза этих соединений, могут быть или синтезированы, или получены из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь ими, химические компании Китая или Sigma-Aldrich Chemical Co. (Сент-Луис, Миссури) в Китае. Соединения, описанные в данном документе, и другие родственные соединения, имеющие различные заместители, необязательно синтезируют с использованием таких подходов и веществ, как описаны, например, в March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001); Fieser and Fieser Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 и Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); и Larock Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Другие способы синтеза соединений, описанных в данном документе, можно найти в публикации заявки на патент США № US 2011/0130429 A1, Burgey et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2006) 5052-5056. Определения химических терминов, используемых в данной заявке, можно найти в этих источниках (если не определено иначе в данном документе). В качестве руководства можно использовать следующие способы синтеза.

В процессе синтеза может быть необходимо и/или желательно защищать чувствительные или реакционноспособные группы на любой из участвующих молекул. Это достигается с помощью традиционных защитных групп, таких как описанные в T.W. Greene and P.G.M. Wuts "Protective groups in Organic Synthesis" 3rd Edition, John Wiley and Sons, 1999. Эти защитные группы необязательно удаляют на следующей последующей стадии с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. Продукты реакций необязательно выделяют и очищают. Если необходимо, используют, но не ограничиваясь ими, традиционные способы: фильтрацию, перегонку, кристаллизацию, хроматографию и тому подобное. Такие вещества необязательно характеризуют с использованием традиционных способов, включая физические константы и данные спектров.

Соединения, описанные в данном документе, могут иметь один или большее количество стереоцентров, и каждый центр может существовать в R- или S-конфигурации. Соединения, представленные в данном документе, включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их подходящие смеси.

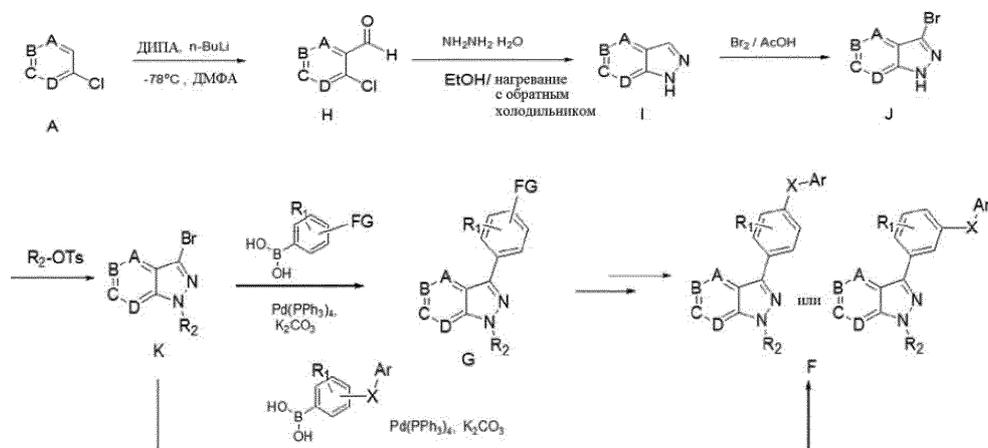
Соединения, ингибирующие Btk, формулы I могут представлять собой, например, производные 1H-пиразоло[4,3-c]пиридина. В частности, соединения, ингибирующие Btk, формулы I могут представлять собой, например, соединения F, где R₁-R₂ имеют ранее определенные значения. Неограничивающий пример синтетического подхода к получению соединений F может быть представлен общим путем синтеза, показанным на схеме I и схеме II.

Схема I.



В соответствии со схемой I различные альдегиды (B), в которых FG представляет собой функциональную группу (например, сложный эфир, защищенные анилины, защищенные фенолы, бромид), могут быть присоединены к ряду замещенных о-галогенароматических соединений A с образованием спирта, с последующим окислением продукта C с помощью CrO_3 в ацетоне, что дает бензоил D. Замыкание цикла D с помощью $(\text{NH}_2)_2\text{-H}_2\text{O}$ при нагревании с обратным холодильником приводит к получению ключевых промежуточных индазолов E. Промежуточное соединение E сочетают с R_2OH по реакции Мицунобу или с R_2OTs посредством замещения, что дает промежуточное соединение G, которое затем дериватизируют с помощью катализируемой металлом реакции кросс-сочетания с использованием подходяще замещенной фенилбороновой кислоты (можно также использовать соответствующие эфиры бороновой кислоты), что непосредственно дает требуемые соединения F. В типичной методике используют смесь промежуточных соединений G, медного катализатора (например, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$), основания (например, ТЕА, ДИПЭА или тому подобного) и арилбороновой кислоты или сложного эфира арилбороновой кислоты в пригодном растворителе, таком как ДХМ или толуол, чтобы получить соединения F (FG превращают в группы, определенные для XAr).

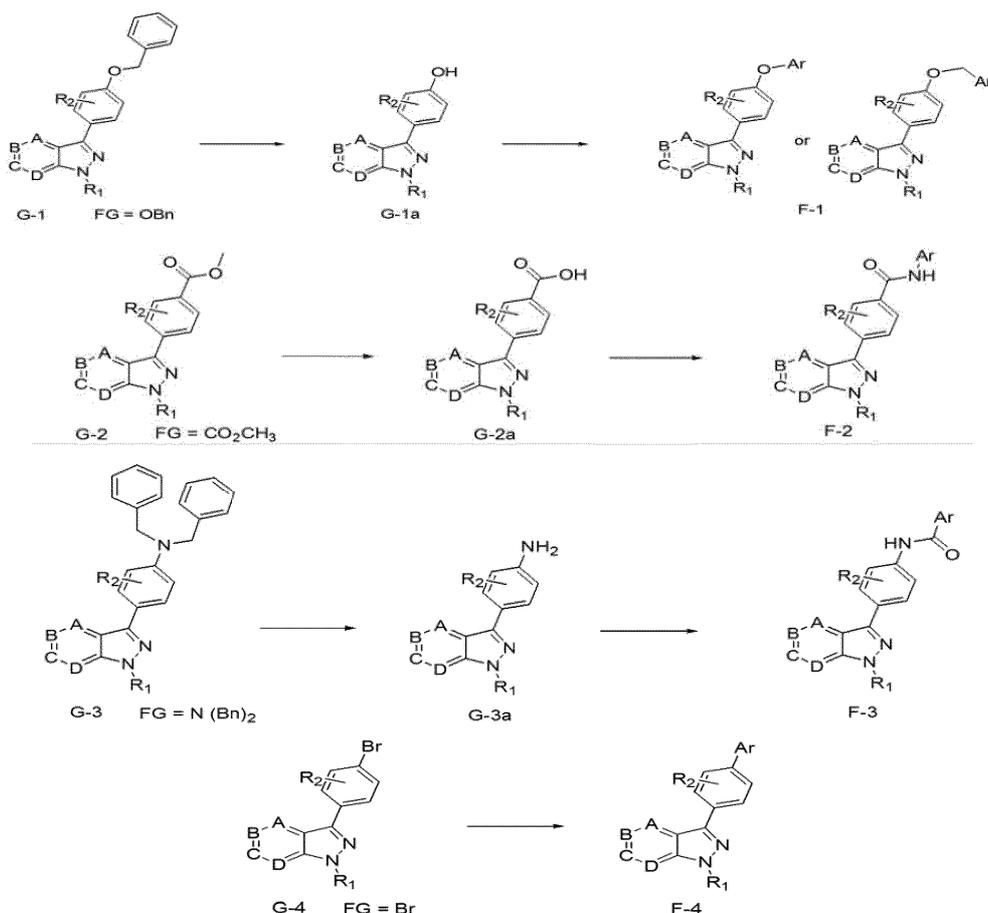
Схема II.



В соответствии со схемой II соединения F можно получить другим путем с помощью селективного орто-литирования в сухом ТГФ с ЛДА, полученном *in situ*, а затем приведения в контакт с ДМФА, чтобы получить альдегид H, который реагирует с $(\text{NH}_2)_2\text{-H}_2\text{O}$ при нагревании с обратным холодильником, что дает ключевые промежуточные индазолы I, затем региоселективного бромирования или йодирования с помощью Br_2/I_2 или БСИ/ИСИ (NBS/NIS), что дает соединение J. Реакция кросс-сочетания азота в положении 1 на индазоле с R_2OH по реакции Мицунобу или с R_2OTs посредством замещения дает промежуточное соединение K, которое затем дериватизируют с помощью катализируемой металлом реакции кросс-сочетания с использованием подходяще замещенной фенилбороновой кислоты (также можно использовать соответствующие эфиры бороновой кислоты), с получением ключевого промежуточного соединения G или с получением непосредственно требуемых соединений F. Превращение из G в F осуществляют подобным образом, как ранее было показано на схеме I.

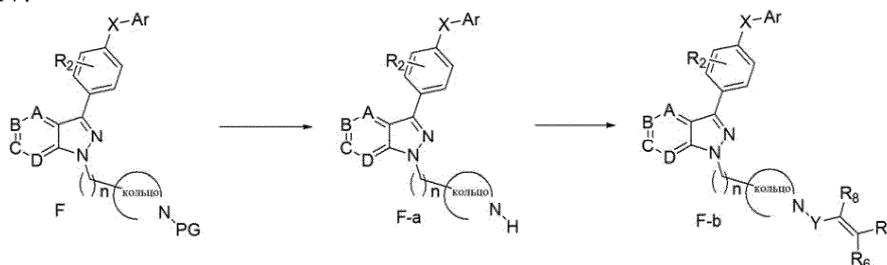
Как альтернативный вариант, соединение F можно получить из соединений G, в которых FG представляет собой функциональную группу (например, сложный эфир, защищенные анилины, защищенные фенолы, бромид), которую легко можно превратить в группы, определенные для XAr. Неограничивающие примеры пригодных функциональных групп в соединениях G представляют собой бензиловый простой эфир, дибензиламин или метиловый сложный эфир, которые можно обработать основанием или Pd/C/H_2 с образованием ключевых промежуточных соединений G-1a, G-2a, G-3a, затем с получением соответствующих соединений F-1, F-2, F-3, F-4 на схеме III.

Схема III.



Реакции снятия защиты для защитных групп соединения F на схеме IV известны и могут быть осуществлены способами, описанными ниже. Примеры в данном документе представляют собой (а) реакцию снятия защиты в кислотных условиях для защитной группы Boc и (б) реакции снятия защиты на основании гидролиза бензильной защитной группы. После снятия защиты в этих условиях сочетание с, но не ограничиваясь им, хлорангидридом, таким как, но не ограничиваясь им, арилоилхлоридом, завершает синтез с получением соединения F-b.

Схема IV.



Общие экспериментальные условия: препаративную тонкослойную хроматографию (ПТСХ) осуществляли на пластинках 20×20 см (силикагель с размером 500 мкм). Хроматографию на силикагеле осуществляли на системе для флэш-хроматографии Biotage Horizon. Спектры ¹H ЯМР записывали на спектрометре Bruker Ascend TM 400 при 400 МГц при 298°K, и химические сдвиги даны в частях на миллион (м.д.) относительно остаточного сигнала протона в дейтерированных растворителях: CDCl₃ при δ=7,26 м.д. и CH₃OH или CH₃OD при δ=3,30 м.д. Спектры ЖХМС на спектрометре Agilent Technologies 1260 Infinity или 6120 Quadrupole. Подвижная фаза для ЖХ представляла собой ацетонитрил (А) и воду (В) с 0,01% муравьиной кислоты, и градиент элюента составлял 5-95% А за 6,0 мин, 60-95% А за 5,0 мин, 80-100% А за 5,0 мин и 85-100% А за 10 мин с использованием капиллярной колонки SBC18 с размерами 50 мм×4,6 мм×2,7 мкм. Масс-спектр (МС) был получен с помощью электрораспылительной ионной масс-спектрографии (ЭРИ). Все температуры приведены в градусах Цельсия, если не указано иное.

Условия аналитической ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием:

ЖХ1: колонка: SB-C18 50 мм×4,6 мм×2,7 мкм;

температура: 50°С;

элюент: 5:95 объем/объем ацетонитрил/вода+0,01% муравьиной кислоты за 6 мин.

Скорость потока: 1,5 мл/мин, введение 5 мкл;
 детектирование: детектор с фотодиодной матрицей (PDA), 200-600 нм;
 МС: интервал мас. 150-750 а.е.м.; электрораспылительная ионизация в режиме положительных ионов;

ЖХ2: колонка: SB-C18 50 мм×4,6 мм×2,7 мкм;
 температура: 50°C;
 элюент: 5:95 до 95:5 объем/объем ацетонитрил/вода+0,05% ТФУ за 3,00 мин.

Скорость потока: 1,5 мл/мин, введение 5 мкл;
 Детектирование: детектор с фотодиодной матрицей (PDA), 200-600 нм;
 МС: интервал масс 150-750 а.е.м.; электрораспылительная ионизация в режиме положительных ионов;

ЖХ3: колонка: SB-C18 50 мм×4,6 мм×2,7 мкм;
 температура: 50°C;
 элюент: от 10:90 до 98:2 объем/объем ацетонитрил/вода+0,05% ТФУ за 3,75 мин.

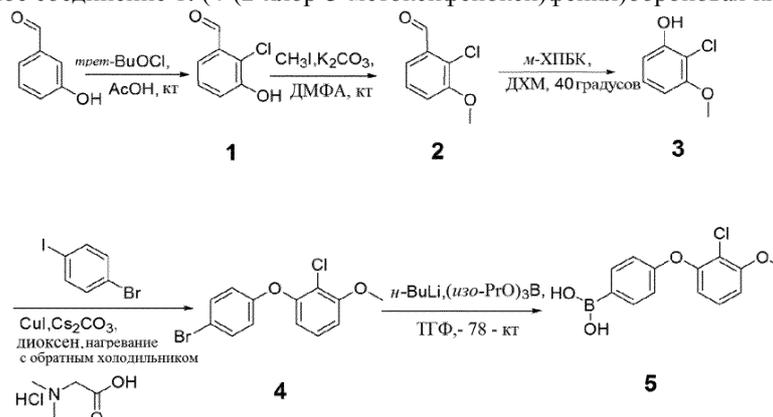
Скорость потока: 1,0 мл/мин, введение 10 мкл;
 детектирование: детектор с фотодиодной матрицей (PDA), 200-600 нм;
 МС: интервал масс 150-750 а.е.м.; электрораспылительная ионизация в режиме положительных ионов.

Перечень сокращений.

AcOH=уксусная кислота; Alk=алкил; Ar=арил; Boc=трет-бутоксикарбонил; ш.с.=широкий синглет; CH₂Cl₂=дихлорметан; д=дублет; дд=дублет дублетов; DBU=1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; ДХМ=дихлорметан; DEAD=диэтилазодикарбоксилат; ДМФА=N,N-диметилформамид; ДМСО=диметилсульфоксид; ЭА=этилацетат; ЭРИ=электрораспылительная ионизация; Et=этил; EtOAc=этилацетат; EtOH=этиловый спирт; ч=часы; HOAc=уксусная кислота; LiOH=гидроксид лития; м=мультиплет; Me=метил; MeCN=ацетонитрил; MeOH=метиловый спирт; MgSO₄=сульфат магния; мин=минуты; МС=масс-спектрометрия; NaCl=хлорид натрия; NaOH=гидроксид натрия; Na₂SO₄=сульфат натрия; ЯМР=спектрометрия ядерного магнитного резонанса; ПЭ=петролейный эфир; PG=защитная группа; Ph=фенил; кт=комнатная температура; с=синглет; т=триплет; ТФУ=трифторуксусная кислота; ТГФ=тетрагидрофуран; Ts=п-толуолсульфонил (тозил).

Соединения по данному изобретению можно получить в соответствии со следующими общими способами, подробно изложенными ниже. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлены способы получения соединений, ингибирующих тирозинкиназу, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, синтезируют в соответствии со следующими схемами синтеза. В других вариантах реализации изобретения соединения синтезируют с использованием принципов, аналогичных описанным ниже, применяя подходящие альтернативные исходные вещества. Все ключевые промежуточные соединения получали в соответствии со следующими методиками.

Промежуточное соединение 1: (4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)бороновая кислота



Стадия А: 2-хлор-3-гидроксибензальдегид (1).

К суспензии 3-гидроксибензальдегида (5 г, 40,98 ммоль) в AcOH (10 мл) осторожно добавляли tert-BuOCl (5 мл, 45,08 ммоль) при перемешивании. Ей давали остыть и перемешивали в течение 16 ч, что давало белый осадок. Твердое вещество отфильтровывали, промывали H₂O и сушили, что давало целевой продукт (3 г, 46,9%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,66 (ш.с., 1H), 10,33 (с, 1H), 7,31-7,25 (м, 3H).

Стадия В: 2-хлор-3-гидроксибензальдегид (2).

К раствору 2-хлор-3-гидроксибензальдегида 1 (3,4 г, 21,66 ммоль) в ДМФА (22 мл) добавляли K₂CO₃ (3,59 г, 26 ммоль), затем MeI (2 мл, 32,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После концентрирования в вакууме остаток перенесли в этилацетат, промывали H₂O,

насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с этилацетатом/смесью изомеров гексана 1/5 давала целевой продукт (3,5 г, 95,1%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,53 (с, 1H), 7,53 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Стадия С: 2-хлор-3-гидроксibenзальдегид (3).

К раствору 2-хлор-3-метоксибензальдегида 2 (2 г, 11,7 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли 3-хлорнадбензойную кислоту (3 г, 17,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C . После фильтрования остаток уплотняли до твердого вещества. Твердое вещество обессоливали в 18 мл MeOH, затем при охлаждении добавляли 5 мл 10%-ого NaOH. После перемешивания в течение 45 мин при 10°C смесь выдерживали при 30°C на роторном испарителе для удаления MeOH, затем добавляли 22 мл 5%-ого NaOH, и к раствору добавляли концентрированную HCl при охлаждении, затем экстрагировали (3×20) с помощью ЭА, промывали H_2O , 5%-ным NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, что давало целевое соединение (1,2 г, 66,6%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,14-7,10 (м, 1H), 6,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,89 (с, 3H).

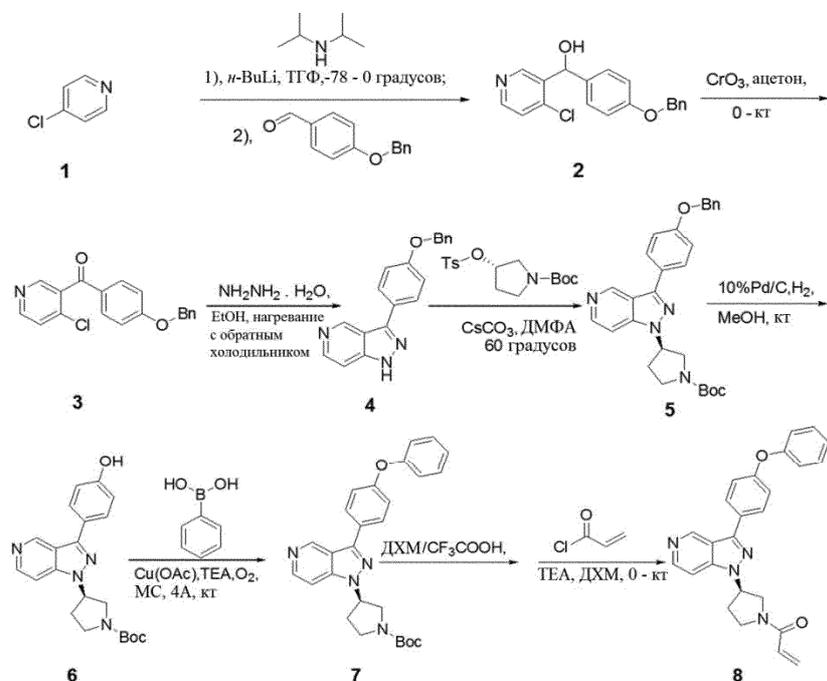
Стадия D: 1-(4-бромфенокси)-2-хлор-3-метоксибензол (4).

К раствору 1-бром-4-йодбензола (2,68 г, 9,5 ммоль) в диоксене (40 мл) добавляли 3 (1,5 г, 9,5 ммоль), CuI (0,182 г, 0,95 ммоль), N,N-диметилглицина гидрохлорид (0,396 г, 2,85 ммоль), Cs_2CO_3 (6,2 г, 19 ммоль). Смесь перемешивали при 105°C под N_2 в течение 18 ч. Смесь фильтровали, уплотняли и экстрагировали ЭА. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с помощью безводного Na_2SO_4 и очищали с помощью флэш-хроматографии, что давало целевой продукт (1,2 г, 40,4%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,43-7,39 (м, 2H), 7,18-7,15 (м, 1H), 6,85-6,75 (м, 3H), 6,65-6,15 (м, 1H), 3,93 (с, 3H).

Стадия E: 1-(4-бромфенокси)-2-хлор-3-метоксибензол (5).

Раствор 4 (1,2 г, 3,85 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C под N_2 , добавляли по каплям n-BuLi (1,82 мл, 4,61 ммоль) при той же температуре. Смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. По каплям добавляли триизопропилборат (0,868 г, 4,61 ммоль) при той же температуре. Через 15 мин смеси давали охладиться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли 2 н. HCl, чтобы установить pH=5, и перемешивали в течение 30 мин, затем смесь. Смесь экстрагировали ЭА. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , что давало неочищенный целевой продукт (0,4 г неочищенного).

Пример 1: (R)-1-(3-(3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия A: (4-(бензилокси)фенил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанол (2).

К раствору диизопропиламина (4,1 мл, 29,8 ммоль) в сухом ТГФ (64 мл) при -78°C добавляли раствор BuLi в гексане с концентрацией 2,5 М (15 мл, 29,8 ммоль). Смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение около 1 ч, затем раствор охлаждали до -78°C и добавляли 4-хлорпиридин (3,07 г, 27,1 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч, а затем добавляли соответствующий 4-(бензилокси)бензальдегид (5,75 г, 27,1 ммоль), и смесь перемешивали и давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили H_2O (25 мл) и смесь экстр-

рагировали с помощью Et₂O (3×50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄. Летучие компоненты удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1-50/1), что давало целевой продукт (2,5 г, выход 28,46%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,86 (с, 1H), 8,36 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,39-7,23 (м, 8H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,98 (с, 1H), 2,16 (с, 1H). ЖХМС: m/z=326, 328 [M+H]⁺.

Стадия В: (4-(бензилокси)фенил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанол (3).

Раствор (4-(бензилокси)фенил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанола (2) (1 г, 3,07 ммоль) в сухом ацетоне (10 мл) охлаждали до 0°C и осторожно небольшими порциями добавляли CrO₃ (0,92 г, 9,23 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре до полного потребления исходного вещества (3 ч), затем реакцию гасили 2-пропанолом (6 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. В конце добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) для осаждения солей хрома, которые отфильтровывали через целит и промывали CH₂Cl₂ (6×15 мл). Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1), что давало целевой продукт (0,7 г, выход 70,7%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44-7,35 (м, 6H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,15 (с, 2H). ЖХМС: m/z=324, 326 [M+H]⁺.

Стадия С: 3-(4-(бензилокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (4).

К раствору (4-(бензилокси)фенил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанола (3) (0,7 г, 2,16 ммоль) в абсолютном этаноле (5 мл) при перемешивании добавляли гидразин (1,08 г, 17,3 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали и продукт отфильтровывали и последовательно промывали водой и метанолом, что давало целевой продукт (0,54 г, выход 83%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,48 (ш.с., 1H), 9,39 (с, 1H), 8,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,56-7,35 (м, 6H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,20 (с, 2H). ЖХМС: m/z=302 [M+H]⁺.

Стадия D: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-(бензилокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (5).

В 3-горлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали раствор 3-(4-(бензилокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (4) (0,5 г, 1,66 ммоль) в N,N-диметилформамиде (41 мл), (S)-трет-бутил-3-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилат (0,68 г, 1,99 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,97 г, 2,98 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 60°C, а затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЭА и органические слои объединяли. Органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным NaHCO₃. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1-100:1), что давало целевой продукт (0,7 г, выход 89,7%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,32 (ш.с., 1H), 8,45 (ш.с., 1H), 7,85-7,83 (м, 2H), 7,37-7,36 (м, 1H), 7,04-7,02 (м, 2H), 5,18-5,15 (м, 1H), 3,96-3,79 (м, 3H), 3,63-3,59 (м, 1H), 2,89 (ш.с., 1H), 2,45 (ш.с., 1H), 1,47 (с, 9H). ЖХМС: m/z=471 [M+H]⁺.

Стадия E: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (6).

Суспензию (R)-трет-бутил-3-(3-(4-(бензилокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (5) (0,7 г, 1,48 ммоль) и 10% Pd/C (0,1 г) в MeOH (15 мл) гидрировали при 50 фунтов на квадратный дюйм H₂ в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через целит и концентрировали. Остаток сушили в вакууме, что давало целевой продукт (0,48 г, выход 85,7%). ЖХМС: m/z=381 [M+H]⁺.

Стадия F: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (7).

(R)-трет-бутил-3-(3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (6) (50 мг, 0,1 ммоль), фенилбороновую кислоту (25,4 мг, 0,2 ммоль), TEA (21 мг, 0,2 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (0,1 г) добавляли к ДХМ (10 мл) во флаконе. Одной порцией добавляли ацетат меди (II) (18,8 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение около 22 ч при комнатной температуре. Летучие компоненты удаляли под вакуумом до того, как вылить в H₂O. Реакционную смесь экстрагировали ЭА, органическую фазу очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=100:1-50/1), что давало целевой продукт (40 мг, выход 88,8%). ЖХМС: m/z=457 [M+H]⁺.

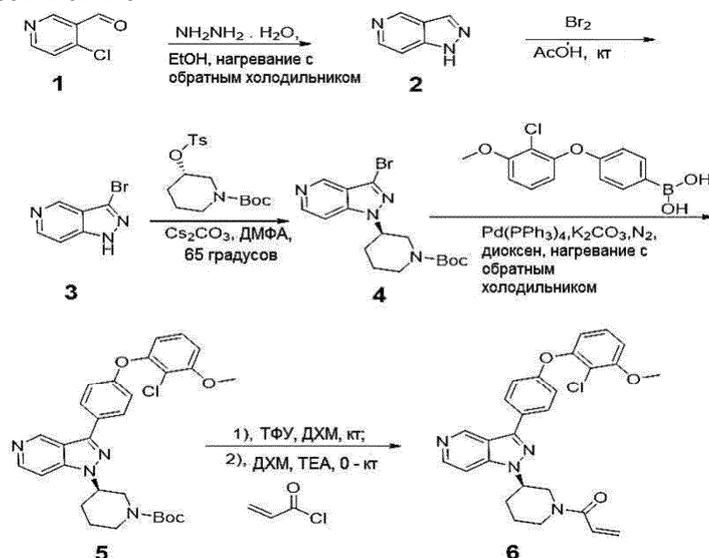
Стадия G: (R)-1-(3-(3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (8).

(R)-трет-бутил-3-(3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (7) (40 мг, 0,087 ммоль) добавляли к CF₃COOH/ДХМ=4/1 (5 мл) одной порцией. Смесь перемешивали в течение около 1 ч при кт. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, что давало неочищенный целевой продукт (30 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z=357 [M+H]⁺.

Раствор акрилоилхлорида (8,7 мг, 0,095 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли к раствору (R)-3-(4-феноксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (8) (30 мг, 0,087 ммоль) и TEA (44 мг, 0,43 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, выливали в насыщенный водный раствор хлорида натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой

сушили, концентрировали и перекристаллизовывали из ДХМ/MeOH=100/1, что давало целевой продукт (16 мг, выход 45,7%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 9,35 (ш.с., 1H), 8,49 (ш.с., 1H), 7,95-7,91 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 3H), 7,15-7,08 (м, 5H), 6,53-6,42 (м, 2H), 5,76-5,71 (м, 1H), 5,27-5,15 (м, 1H), 4,17-4,03 (м, 3H), 3,85-3,82 (м, 1H), 2,79-2,49 (м, 2H). ЖХМС: $m/z=411,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2: (R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: 1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (2).

К раствору 1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (1) (17 г, 0,12 моль) в абсолютном этаноле (120 мл) при перемешивании добавляли гидразин (80%) (75 г, 1,2 моль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч, под вакуумом удаляли EtOH и смесь экстрагировали ЭА (10×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 . Летучие компоненты удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1-50/1), что давало целевой продукт (8 г, выход 57,1%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 13,48 (ш.с., 1H), 9,18 (с, 1H), 8,44 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,45 (д, $J=6,0$ Гц, 1H). ЖХМС: $m/z=120$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 3-бром-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (3).

К раствору 1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (2) (8 г, 67,2 ммоль) в AcOH (100,0 мл) добавляли бром (5,1 мл, 0,1 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч и гасили 10%-ым NaOH (водн.) до pH 12. Органические фазы разделяли. Водный слой снова экстрагировали ЭА (10×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , летучие компоненты удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1-50/1), что давало целевой продукт (4,5 г, выход 34,3%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 13,32 (ш.с., 1H), 9,06 (с, 1H), 8,54 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=5,6$ Гц, 1H). ЖХМС: $m/z=198, 200$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: (K)-трет-бутил-3-(3-(3-бром-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)карбоксилат (4).

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали раствор 3-бром-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (3) (2 г, 10 ммоль) в ДМФА (20 мл), (S)-трет-бутил-3-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (4,3 г, 12 ммоль) и Cs_2CO_3 (5,9 г, 18 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 65°C, а затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЭА и органические слои объединяли. Органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным NaHCO_3 . Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1-100:1), что давало целевой продукт (0,8 г, выход 21,0%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 8,97 (с, 1H), 8,48 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,43-4,38 (м, 3H), 3,2 (ш.с., 1H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 2H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,46 (с, 9H). ЖХМС: $m/z=382$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

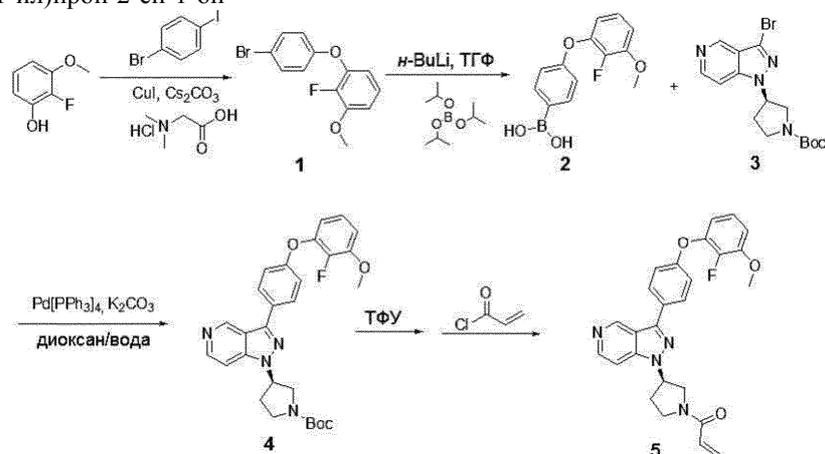
Стадия E: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5).

К раствору 4 (100 мг, 0,262 ммоль) и (4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)бороновой кислоты (109,9 мг, 0,393 ммоль) в толуоле (5 мл) и воде (1 мл) добавляли K_2CO_3 (72 мг, 0,524 ммоль), после чего $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 мг) под N_2 при перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч, пока вещество не исчезло. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Диоксан удаляли, испаряя на роторном испарителе. Остаток выливали в воду и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом, остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием 100:1-50:1 ДХМ:MeOH, что давало целевой продукт (50 мг). ЖХМС: $m/z=534,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: (R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (6).

Промежуточное соединение 5 (50 мг, 0,093 ммоль) добавляли к $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{ДХМ}=4/1$ (5 мл) одной порцией. Смесь перемешивали в течение около 2 ч при кт. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, что давало неочищенный целевой продукт, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Раствор акрилоилхлорида (8,5 мг, 0,095 ммоль) в ДХМ (1 мл) при перемешивании добавляли к раствору неочищенного остатка, ТЕА (44 мг, 0,43 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, выливали в насыщенный водный раствор хлорида натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили, концентрировали и перекристаллизовывали из ДХМ/MeOH=100/1, что давало целевой продукт (29 мг, выход 65%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,35 (с, 1H), 8,45 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,45-7,34 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 26,68-6,53 (м, 1H), 6,38-6,34 (м, 1H), 5,77-5,69 (м, 1H), 4,94-4,91 (м, 0,5H), 4,72-4,48 (ш.с., 1,4H), 4,25-4,07 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,80-3,3,78 (м, 0,6H), 3,24-3,22 (м, 1H), 2,91 (ш.с., 0,4H), 2,50-2,47 (м, 1H), 2,30-2,28 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,73-1,71 (м, 1H). ЖХМС: $m/z=489,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3: (R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: 1-(4-бромфеноксифенил)-2-фтор-3-метоксибензол (1).

К раствору 1-бром-4-йодбензола (20,7 г, 73 ммоль, 1,0 экв.) в диоксене (180 мл) добавляли 2-фтор-3-метоксифенол (10,4 г, 73 ммоль, 1,0 экв.), CuI (1,39 г, 7,3 ммоль, 0,1 экв.), N,N -диметилглицина гидрохлорид (2,03 г, 14,6 ммоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (35,9 г, 109,5 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 100°C под N_2 в течение 15 ч, затем смесь фильтровали, уплотняли и экстрагировали ЭА, органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, что давало целевой продукт 1 (9,2 г, 42,4%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,59 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,00-7,04 (м, 1H), 6,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74-6,81 (м, 2H), 6,62-6,66 (м, 1H), 3,92 (с, 3H).

Стадия В: (4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)бороновая кислота.

Раствор 1 (9,2 г, 30,96 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) охлаждали до -78°C под N_2 , добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ (16,1 мл, 40,25 ммоль, 1,3 экв.) при той же температуре. Смесь перемешивали в течение 50 мин при той же температуре. По каплям добавляли триизопробилборат (7,57 г, 40,25 ммоль, 1,3 экв.) при той же температуре. Через 15 мин смеси давали охладиться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли 1 н. HCl , чтобы установить $\text{pH}=5,0$, и перемешивали в течение 30 мин, затем смесь экстрагировали ЭА. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный целевой продукт 2 (7,8 г, 95,8%).

Стадия С: (R)-трет-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (3).

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали раствор 3-бром-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (2,45 г, 23,34 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (40 мл), (S)-трет-бутил-3-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (5,06 г, 14,48 ммоль, 1,2 экв.) и Cs_2CO_3 (6,1 г, 18,55 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 65°C, а затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЭА (80 мл*3) и органические слои объединяли. Органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2CO_3 . Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=200:1-100:1), что давало целевой продукт (3,5 г, выход 76,9%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (с, 1H), 8,50 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,76-3,80 (м, 2H), 3,53-3,59 (м, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,38-2,44 (м, 1H), 1,48 (с, 9H). ЖХМС: $m/z=367$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

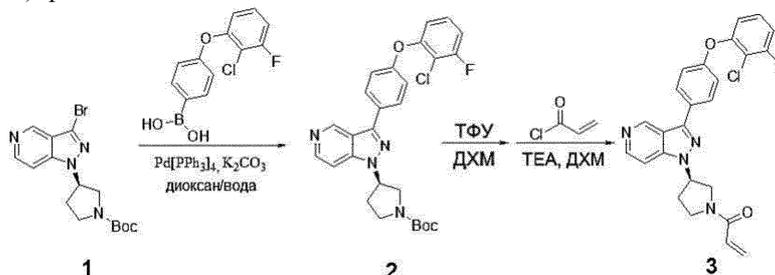
Стадия D: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (4).

К раствору 3 (430 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.) и 2 (460 мг, 1,76 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (20 мл) и воде (3 мл) добавляли K_2CO_3 (324 мг, 2,34 ммоль, 2,0 экв.) и $(Ph_3P)_4Pd$ (30 мг) под N_2 при перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, пока вещество не исчезло. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Диоксан удаляли, испаряя на роторном испарителе. Остаток выливали в воду и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли, испаряя на роторном испарителе. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-50:1), что давало целевой продукт (0,5 г, выход 84,4%). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,33 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,03-7,08 (м, 1H), 6,80-6,84 (м, 1H), 6,71-6,75 (м, 1H), 5,18 (с, 1H), 3,94 (с, 6H), 3,59 (с, 1H), 2,64 (с, 1H), 2,41-2,46 (м, 1H), 1,47 (с, 9H). ЖХМС: $m/z=505 [M+H]^+$.

Стадия E: (R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (5).

Промежуточное соединение 4 (870 мг, 1,73 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (30 мл), одной порцией добавляли ТФУ (2,5 мл). Смесь перемешивали в течение около 1,5 ч при кт. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, что давало неочищенный целевой продукт, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (20 мл), к раствору добавляли ТЕА до $pH=8,0$, затем к раствору по каплям добавляли акрилоилхлорид (187 мг, 2,07 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=200:1-50:1), что давало целевой продукт (400 мг, выход 50,6%). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,34 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,47-8,49 (м, 1H), 7,90-7,94 (м, 2H), 7,34 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,12-7,14 (м, 2H), 7,03-7,07 (м, 1H), 6,80-6,84 (м, 1H), 6,71-6,75 (м, 1H), 6,40-6,52 (м, 2H), 5,69-5,75 (м, 1H), 5,20-5,23 (м, 1H), 4,06-4,17 (м, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,81-3,85 (м, 1H), 2,47-2,78 (м, 2H). ЖХМС: $m/z=459,1 [M+H]^+$.

Пример 4: (R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-фторфеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



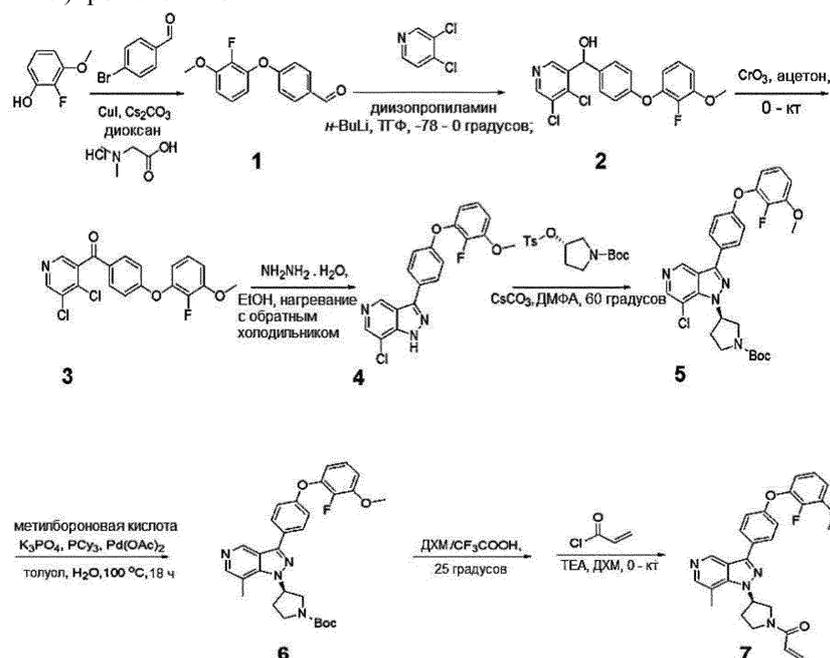
Стадия A: трет-бутил-(R)-3-(3-(3-(4-(2-хлор-3-фторфеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (2).

К раствору 1 (80 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) и соответствующей бороновой кислоты (88 мг, 0,33 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (10 мл) и воде (2 мл) добавляли K_2CO_3 (61 мг, 0,44 ммоль, 2,0 экв.) и $(Ph_3P)_4Pd$ (25 мг, 0,1 экв.) под N_2 при перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, пока вещество не исчезло. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Толуол удаляли, испаряя на роторном испарителе. Остаток выливали в воду и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли, испаряя на роторном испарителе. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-50:1), что давало целевой продукт (90 мг, выход 81%). ЖХМС: $m/z=509 [M+H]^+$.

Стадия B: (R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-фторфеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Промежуточное соединение 2 (90 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (4 мл), одной порцией добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали в течение около 1,5 ч при кт. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, что давало неочищенный целевой продукт, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (4 мл), к раствору добавляли ТЕА до $pH=8,0$, затем к раствору по каплям добавляли акрилоилхлорид (16 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=200:1-50:1), что давало целевой продукт (40 мг, выход 50%). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,35 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,2, 6,0 Гц, 2H), 7,41-7,31 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 2H), 7,00 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=14,5, 13,7, 7,2 Гц, 2H), 5,83-5,65 (м, 1H), 5,38-5,15 (м, 1H), 4,26-3,94 (м, 3H), 3,95-3,69 (м, 1H), 2,85-2,42 (м, 2H). ЖХМС: $m/z=463,2 [M+H]^+$.

Пример 5: (R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси) фенил)-7-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил) пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: 4-(2-фтор-3-метоксифенокси)бензальдегид (1).

К раствору 4-бромбензальдегида (6,99 г, 38 ммоль, 1,2 экв.) в диоксене (100 мл) добавляли 2-фтор-3-метоксифенол (4,5 г, 32 ммоль, 1,0 экв.), CuI (0,60 г, 3,2 ммоль, 0,1 экв.), N,N-диметилглицина гидрохлорид (1,32 г, 9,5 ммоль, 0,3 экв.), Cs₂CO₃ (20,59 г, 60 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 100°C под N₂ в течение 15 ч. Смесь фильтровали, уплотняли и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с помощью безводного Na₂SO₄ и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, что давало целевой продукт (4,1 г, 52,6%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,9 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 2H), 7,26-7,04 (м, 3H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,77-6,73 (м, 1H), 3,92 (с, 3H).

Стадия В: 4,5-дихлорпиридин-3-ил(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)метанол (2).

К раствору диизопропиламина (2,1 мл, 15,1 ммоль, 1,1 экв.) в сухом ТГФ (24 мл) при -78°C добавляли раствор BuLi в гексане с концентрацией 2,5 М (8,2 мл, 20,0 ммоль, 1,3 экв.). Смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение около 1 ч. Затем раствор охлаждали до -78°C и добавляли 3,4-дихлорпиридин (2,0 г, 13,7 ммоль, 1 экв.) в 5 мл сухого ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч, а затем добавляли соответствующий 4-(2-фтор-3-метоксифенокси)бензальдегид (3,36 г, 13,7 ммоль, 1 экв.), и смесь перемешивали и давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Избыток ЛДА разлагали с помощью H₂O (25 мл), и смесь экстрагировали Et₂O (3×50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, летучие компоненты удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1-50/1), что давало целевой продукт (4,5 г, выход 83,6%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,78 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,98-6,66 (м, 3H), 6,12 (с, 1H), 3,93 (с, 3H). ЖХМС: m/z=394,1 [M+H]⁺.

Стадия С: (4,5-дихлорпиридин-3-ил)(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)метанон (3).

Раствор (4,5-дихлорпиридин-3-ил)(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)метанола (2) (1 г, 2,5 ммоль) в сухом ацетоне (10 мл) охлаждали до 0°C и осторожно небольшими порциями добавляли CrO₃ (0,92 г, 9,23 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре до полного потребления исходного вещества (3 ч), после чего реакцию гасили 2-пропанолом (6 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. В конце добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) для осаждения солей хрома, которые отфильтровывали через целит и промывали CH₂Cl₂ (6×15 мл). Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1), что давало целевой продукт (0,69 г, выход 70,7%). ЖХМС: m/z=392,1 [M+H]⁺.

Стадия D: 7-хлор-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (4).

К раствору (4-(бензилокси)фенил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанола (3) (0,7 г, 1,77 ммоль) в абсолютном этаноле (5 мл) при перемешивании добавляли гидразин (1,08 г, 17,3 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали, продукт отфильтровывали и последовательно промывали водой и метанолом, что давало целевой продукт (0,54 г, выход 83%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,30 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,01 (д, J=8 Гц, 2H), 7,13-7,3,74 (м, 4H), 7,18 (д, J=8 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H). ЖХМС: m/z=370,1 [M+H]⁺.

Стадия E: (R)-трет-бутил-3-(7-хлор-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (5).

В 3-горлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл помешали раствор 3-(4-(бензилокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (4) (0,52 г, 1,41 ммоль) в N,N-диметилформамиде (41 мл), (S)-трет-бутил-3-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилат (0,68 г, 1,99 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,97 г, 2,98 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 60°C, а затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЭА и органические слои объединяли. Органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным NaHCO_3 . Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1 - 100:1), что давало целевой продукт (0,68 г, выход 90%). ЖХМС: $m/z=539,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: ((R)-трет-бутил-3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (6).

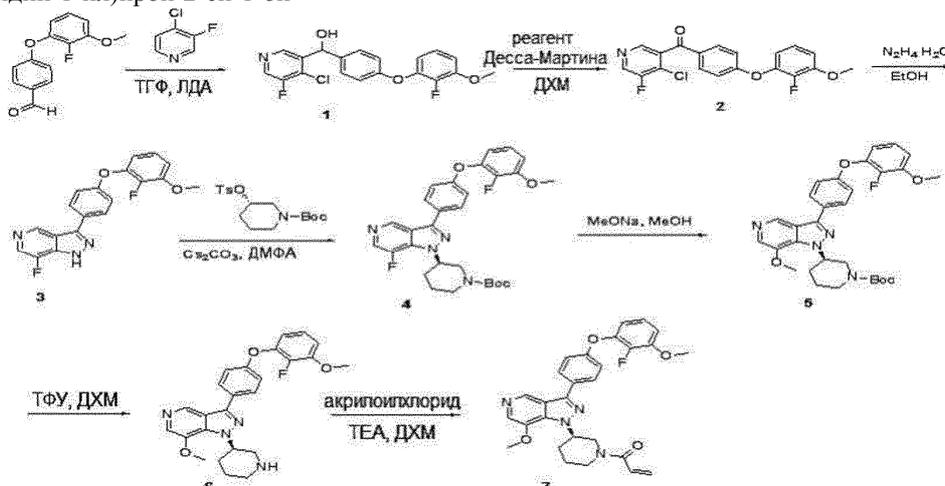
К раствору (R)-трет-бутил-3-(7-хлор-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,18 ммоль), метилбороновой кислоты (12,2 мг, 0,20 ммоль), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (102 мг, 0,44 ммоль) и трициклоксилфосфина (10,09 мг, 0,036 ммоль) в толуоле (10,0 мл) и воде (2 мл) в атмосфере азота добавляли диэтоксипалладий (5 мг, 0,018 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме, что давало неочищенное соединение. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=200:1 - 50:1), что давало целевой продукт (25 мг, выход 26%). ЖХМС: $m/z=519,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: (R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (7).

((R)-трет-бутил-3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,048 ммоль) одной порцией добавляли к CF_3COOH /ДХМ=4/1 (5 мл). Смесь перемешивали в течение около 1 ч при кт. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, что давало неочищенный целевой продукт (20 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Раствор акрилоилхлорида (4,3 мг, 0,048 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли к раствору (R)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метил-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (472-7) (20 мг, 0,048 ммоль) и ТЕА (44 мг, 0,43 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, выливали в насыщенный водный раствор хлорида натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили, концентрировали и перекристаллизовывали из ДХМ/MeOH=100/1, что давало целевой продукт (11 мг, выход 50%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,18 (ш.с., 1H), 8,21 (ш.с., 1H), 7,89-7,86 (м, 2H), 7,26-7,02 (м, 3H), 6,83-6,49 (м, 2H), 6,43-6,41 (м, 2H), 5,74-5,71 (м, 1H), 5,34-5,29 (м, 1H), 4,13-3,93 (м, 6H), 2,73-2,19 (м, 4H), 2,04-2,00 (м, 2H). ЖХМС: $m/z=473,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6: (R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия A: (4-хлор-5-фторпиридин-3-ил)(4-(2-фтор-3-этоксифенокси)фенил)метанол (1) К раствору 4-хлор-3-фторпиридина (6,4.0 г, 49 ммоль, 1,2 экв.) в безводном ТГФ (100 мл) медленно по каплям добавляли ЛДА (2 н., 25,6 мл) при -65° в атмосфере азота. После завершения добавления полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 4,0 ч. Затем осторожно при той же температуре добавляли раствор 4-(2-фтор-3-метоксифенокси)бензальдегида (10,0 г, 41 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (20 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (15°) в течение 1,0 ч, за реакцией следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой, затем выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным водным раствором

хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом, что давало неочищенный продукт 1, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=378,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: (4-хлор-5-фторпиридин-3-ил)(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)метанон (2).

К раствору 1 (10,0 г (неочищенный), 26,53 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ медленно порциями на ледяной бане добавляли реактив Десса-Мартина (22,5 г, 53,05 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 15° в течение 4,0 ч, следили с помощью ТСХ и ЖХМС. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 , затем фильтровали. Фильтрат выливали в воду, экстрагировали ДХМ, промывали насыщенными растворами NaHCO_3 , Na_2SO_3 , водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом, что давало неочищенный продукт 2 (10,0 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=376,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: 7-фтор-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин (3).

К раствору 2 (48 г, 128 ммоль, 1,0 экв.) в ЕЮН (300 мл) добавляли $\text{N}_2\text{H}_4\text{H}_2\text{O}$ (64 г, 1,28 моль, 10,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 90° в течение 2,5 ч. За реакцией следили с помощью ТСХ и ЖХМС, а реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOH и ЭА, сушили под вакуумом, что давало чистый продукт 3 (33,3 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -ДМСО): δ 9,24-9,23 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 8,39-8,38 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 8,08-8,06 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,22-7,17 (м, 1Н), 7,14-7,06 (м, 3Н), 6,86-6,82 (м, 1Н), 3,90 (с, 3Н). ЖХМС: $m/z=354,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: (R)-трет-бутил-3-(7-фтор-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (4).

Раствор 3 (20 г, 57 ммоль, 1,0 экв.) (S)-трет-бутил-3-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (40 г, 113 ммоль, 2,0 экв.), карбоната цезия (37 г, 113 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 60° в течение 60 ч. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=200:1 до 150:1), что давало 4 (17 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,09 (с, 1Н), 8,30-8,29 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 7,91-7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,14-7,12 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,08-7,03 (м, 1Н), 6,84-6,80 (м, 1Н), 6,74-6,71 (м, 1Н), 4,75-4,73 (м, 1Н), 4,13-4,11 (м, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 3,41-3,38 (м, 1Н), 2,92-2,86 (м, 1Н), 2,44-2,29 (м, 2Н), 1,95-1,86 (м, 1Н), 1,73-1,70 (м, 1Н), 1,47-1,42 (м, 9Н). ЖХМС: $m/z=537,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5).

Раствор 4 (15 г, 28,0 ммоль, 1,0 экв.), MeONa (15 г, 280 ммоль, 10,0 экв.) в MeOH (120 мл) помещали в плотно закрывающуюся ампулу вместимостью 250 мл, которую перемешивали при 100° в течение ночи. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=150:1 до 100:1), что давало 5 (13,2 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,94 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,91-7,89 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,13-7,11 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,06-7,01 (м, 1Н), 6,82-6,78 (м, 1Н), 6,73-6,69 (м, 1Н), 5,06-5,04 (м, 1Н), 4,14-4,11 (м, 1Н), 4,08 (с, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 3,37 (с, 1Н), 2,89-2,83 (м, 1Н), 2,30-2,24 (м, 2Н), 1,92 (с, 1Н), 1,70-1,67 (м, 1Н), 1,48-1,44 (м, 1Н). ЖХМС: $m/z=549,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: (R)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-7-метокси-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин (6).

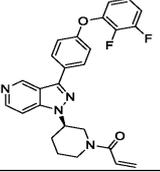
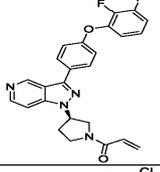
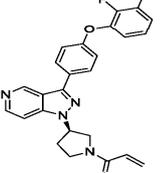
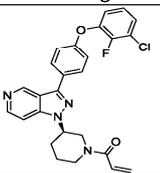
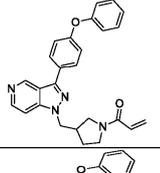
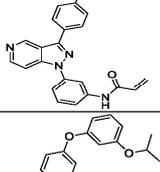
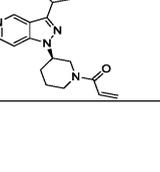
К раствору 5 (13 г, 23,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (14 мл) при 18° в течение 4,0 ч, за реакцией следили с помощью ЖХМС и ТСХ. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, что давало неочищенный продукт 6 (5,5 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=449,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

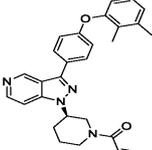
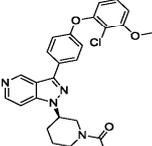
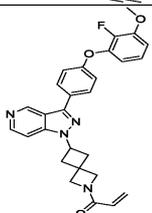
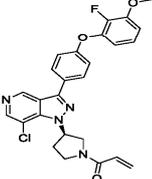
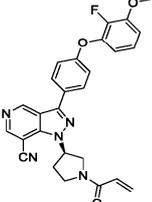
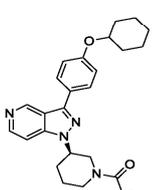
Стадия G: (R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (7).

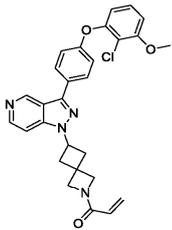
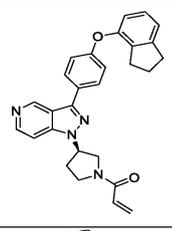
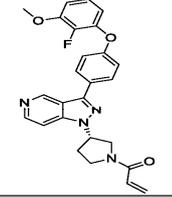
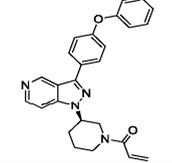
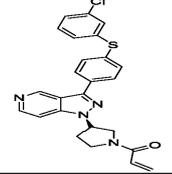
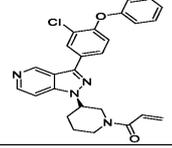
К раствору 6 (5,5 г, неочищенный), ТЕА (2,2 г, 21,9 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ДХМ (50 мл) добавляли акрилоилхлорид (40 мг/мл в безводном ДХМ) при -30° . Полученный раствор перемешивали при 18° в течение 30 мин, следили с помощью ЖХМС и ТСХ. Реакционную смесь гасили водой, а затем выливали в воду, экстрагировали ДХМ, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=200:1 до 150:1 до 100:1), что давало 7 (3,2 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,95 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,91-7,89 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,14-7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,06-7,02 (м, 1Н), 6,83-6,79 (м, 1Н), 6,73-6,70 (м, 1Н), 6,64-6,61 (м, 1Н), 6,34-6,30 (м, 1Н), 5,73-5,67 (м, 1Н), 5,07-4,66 (м, 2Н), 4,29-4,06 (м, 4Н), 3,93 (м, 3Н), 3,625-2,82 (м, 2Н), 2,32-1,72 (м, 4Н). ЖХМС: $m/z=503,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

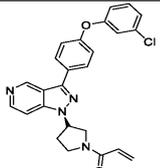
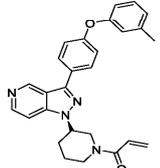
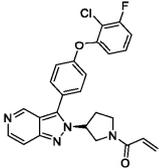
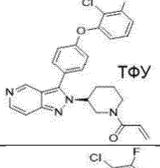
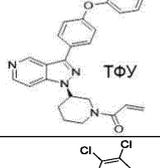
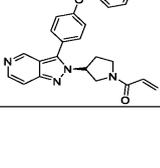
Следующие дополнительные примеры 7-99, показанные в таблице ниже, были получены в соответствии с методиками, представленными в общих способах выше и подробно описанными в примерах 1-6.

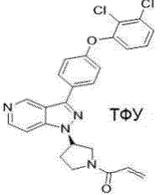
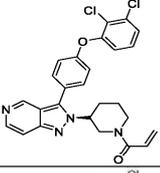
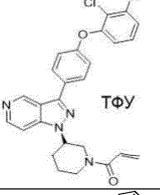
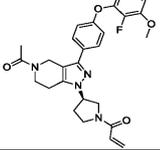
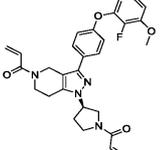
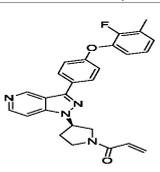
Номер записи	Структура	МС (расч.) [M+H] ⁺ / МС (найд.)	Название
8		469,18/ 469,2	(R)-1-(3-(3-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-4-илокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
9		459,15/ 459,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-хлорфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
10		425,19/ 425,2	(R)-1-(3-(3-(4-(m-толилокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
11		445,14/ 445,2	(R)-1-(3-(3-(3-хлор-4-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
12		439,21/ 439,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2,3-диметилфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он Точная масса: 438,21
13		475,15/ 475,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метокси)фенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
14		443,18/ 443,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-фтор-2-метил)фенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
15		425,19/ 425,2	1-(4-(3-(4-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
16		457,20/ 457,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-фтор-2-метил)фенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

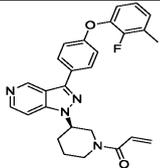
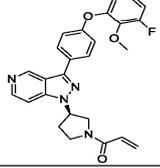
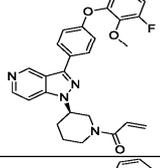
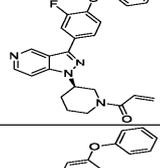
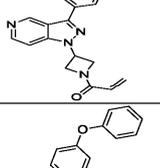
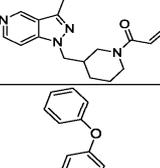
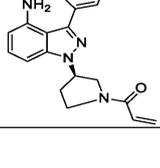
17		461,17/ 461,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2,3- дифторфенокси)фенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1- ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
18		447,16/ 447,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2,3- дифторфенокси)фенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1- ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
19		463,13/ 463,1	(R)-1-(3-(3-(4-(3-хлор-2- фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3- с]пиридин-1-ил)пирролидин-1- ил)проп-2-ен-1-он
20		477,14/ 477,1	(R)-1-(3-(3-(4-(3-хлор-2- фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3- с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп- 2-ен-1-он
21		425,19/ 425,2	1-(3-((3-(4-феноксифенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1- ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен- 1-он
22		433,16/ 433,2	N-(3-(3-(4-феноксифенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1- ил)фенил)акриламид
23		483,23/ 483,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3- изопропоксифенокси)фенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1- ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

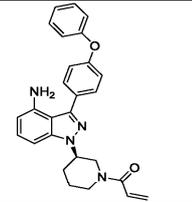
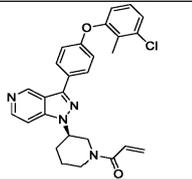
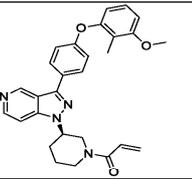
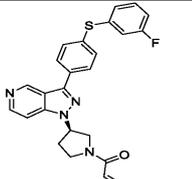
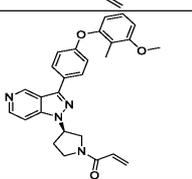
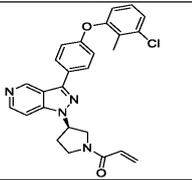
24		453,22/ 453,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2,3- диметилфенокси)фенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1- ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
25		501,16/ 501,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3- метоксифенокси)фенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1- ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
26		485,19/ 485,2	1-(6-(3-(4-(2-фтор-3- метоксифенокси)фенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)-2- азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1- он
27		493,14/ 493,1	(R)-1-(3-(7-хлор-3-(4-(2-фтор-3- метоксифенокси)фенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1- ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
28		484,17/ 484,2	(R)-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3- (4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)- 1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-7- карбонитрил
29		431,24/ 431,2	(R)-1-(3-(3-(4- (циклогексилокси)фенил)-1H- пиразоло[4,3-с]пиридин-1- ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

30		501,16/ 501,2	1-(6-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он
31		451,21/ 451,2	(R)-1-(3-(3-(4-((2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)окси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
32		458,18/ 458,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
33		425,19/ 425,2	(R)-1-(3-(3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
34		460,11/460,1	(S)-1-(3-(3-(4-(3-хлорфенил)тио)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
35		459,15/ 459,2	(S)-1-(3-(3-(3-хлор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

36		445,14/ 445,1	(S)-1-(3-(3-(4-(3-хлорфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)проп-2-ен-1-он
37		439,21/ 439,2	(S)-1-(3-(3-(4-(m-толилокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
38		463,13/ 463,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-фторфенокси)фенил)-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
39		477,14/477,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-фторфенокси)фенил)-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
40		477,14/477,2	(S)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
41		479,10/479,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2,3-дихлорфенокси)фенил)-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

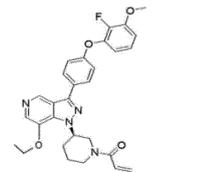
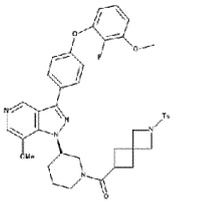
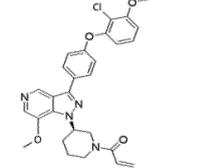
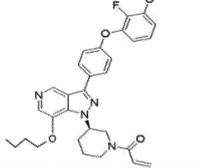
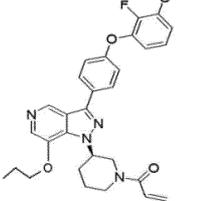
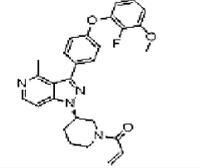
42		479,10/479,1	(S)-1-(3-(3-(4-(2,3-дихлорфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
43		493,11/493,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2,3-дихлорфенокси)фенил)-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
44		493,11/493,1	(S)-1-(3-(3-(4-(2,3-дихлорфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
45		505,22/505,2	(R)-1-(3-(5-ацетил-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
46		517,22/517,2	(R)-1-(3-(5-акрилоил-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
47		443,18/443,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метилфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

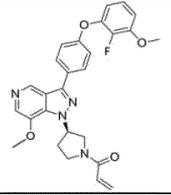
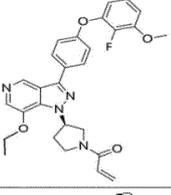
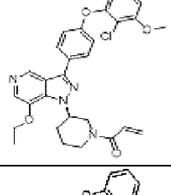
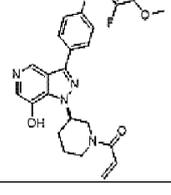
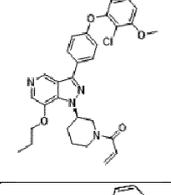
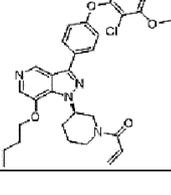
48		457,20/457,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метилфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
49		459,18/459,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-фтор-2-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
50		473,19/473,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-фтор-2-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
51		443,18/443,2	(R)-1-(3-(3-(3-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
52		397,16/397,2	1-(3-(3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
53		439,21/439,2	1-(3-((3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
54		425,19/425,2	(R)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

55		439,21/439,2	(R)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
56		473,17/473,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-хлор-2-метилфеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
57		469,22/469,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-метокси-2-метилфеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
58		445,14/445,1	(R)-1-(3-(3-(4-(3-фторфенилтио)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
59		455,20/455,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-метокси-2-метилфеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
60		459,15/459,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-хлор-2-метилфеноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

61		429,16/429,2	(R)-1-(3-(3-(3-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
62		443,18/443,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
63		429,16/429,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
64		441,18/441,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
65		455,20/455,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
66		429,46/429,1	((R)-1-(3-(7-фтор-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

67		509,49/509,1	(R)-1-(3-(7-(дифторметил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
68		493,93/493,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-7-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
69		505,96/505,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
70		491,5/491,1	(R)-1-(3-(7-фтор-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
71		473,19/ 473,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
72		523,52/523,2	(R)-1-(3-(7-(дифторметил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

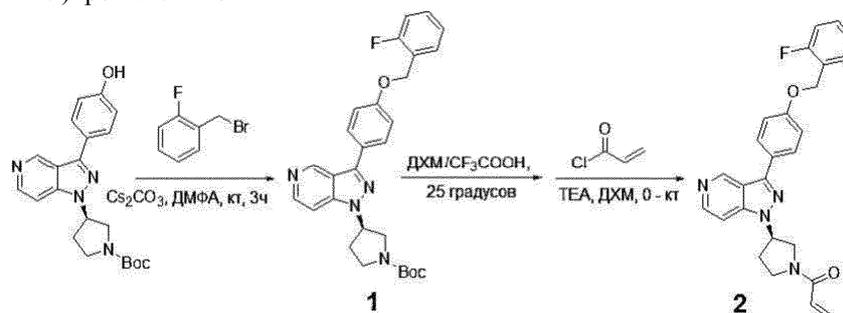
73		517,56/517,2	(R)-1-(3-(7-этокси-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
74		726,83/726,3	(R)-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)(2-тозил-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метанон
75		519,99/520,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
76		545,62/545,2	(R)-1-(3-(7-бутоксид-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
77		531,59/531,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-пропокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
78		487,54/487,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-4-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

79		489,51/489,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
80		503,54/503,2	(R)-1-(3-(7-этокси-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
81		534,01/534,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-7-этокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
82		489,51/489,2	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-гидрокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
83		548,04/548,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-7-пропокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
84		562,07/562,0	(R)-1-(3-(7-бутоксипроп-3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

85		548,04/548,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-7-изопропокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
86		576,05/576,0	1-((3R)-3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-7-(тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
87		532,58/532,1	(R)-1-(3-(7-(2-аминоэтокси)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
88		571,68/571,2	(R)-1-(3-(3-(4-(3-метокси-2-пропоксифенокси)фенил)-7-пропокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
89		505,55/505,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он
90		584,65/584,2	(R,E)-2-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил

91		503,54/503,3	1-(2-((3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
92		584,65/584,3	(E)-2-(2-((3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил
93		560,63/560,2	(R)-1-(3-(7-(2-(диметиламино)этокси)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
94		572,64/572,1	(R)-1-(3-(7-(2-(диметиламино)этокси)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он
95		435,53/435,1	(S)-1-(3-(3-(4-(1-фенилвинил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
96		531,59/531,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-изопропокси-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
97		519,99/520,0	(R)-1-(3-(3-(4-(2-хлор-3-метоксифенокси)фенил)-7-этокси-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
98		533,56/533,1	(R)-1-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-(2-гидроксиэтокси)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
99		559,6/559,3	1-((3R)-3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-(тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Пример 100: (R)-1-(3-(3-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (1).

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали раствор (R)-трет-бутил-3-(3-(4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,078 ммоль) в ДМФА (3 мл), 1-(бромметил)-2-фторбензол (22 мг, 0,117 ммоль) и Cs_2CO_3 (51,3 мг, 0,16 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при кт, а затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали EtOAc и органические слои объединяли. Органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: ДХМ/MeOH=200:1-100:1), что давало целевой продукт (30 мг, выход 80%). ЖХМС: $m/z=489,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: (R)-1-(3-(3-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (2).

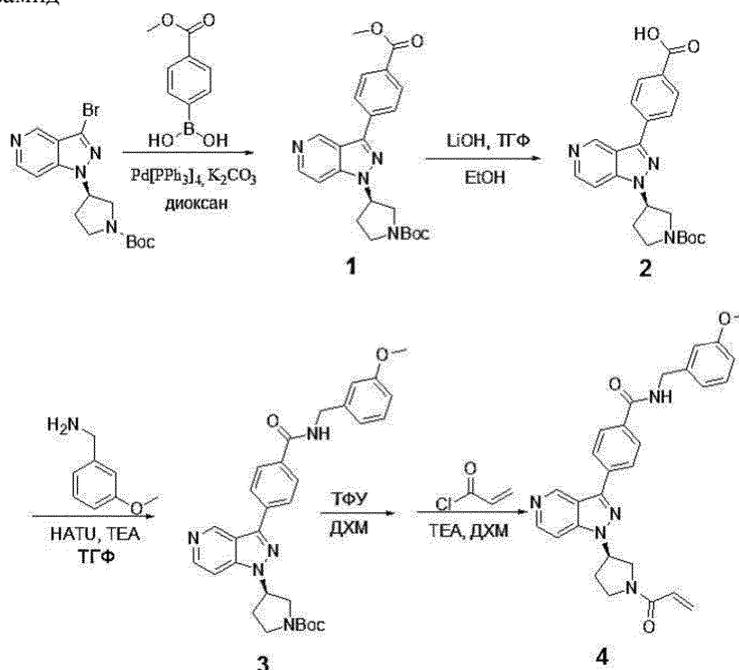
(R)-трет-бутил-3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (30 мг, 0,061 ммоль) одной порцией добавляли к $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{ДХМ}=4/1$ (5 мл). Смесь перемешивали в течение около 1 ч при кт. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, что давало неочищенный целевой продукт (24 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=389,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Раствор акрилоилхлорида (5,5 мг, 0,061 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли к раствору (R)-3-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (24 мг, 0,061 ммоль) и ТЕА (44 мг, 0,43 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, выливали в насыщенный водный раствор хлорида натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили, концентрировали и перекристаллизовывали из ДХМ/MeOH=100/1, что давало целевой продукт (13 мг, выход 50%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,18 (ш.с., 1H), 8,48 (ш.с., 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,20-7,09 (м, 4H), 6,52-6,40 (м, 2H), 5,75-5,70 (м, 1H), 5,27-5,23 (м, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,16-4,07 (м, 3H), 3,82-3,80 (м, 1H), 2,89-2,49 (м, 2H). ЖХМС: $m/z=443,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие дополнительные примеры 101, 102, показанные в таблице ниже, были получены в соответствии с методиками, представленными в общих способах выше и подробно описанными в примере 100.

Номер записи	Структура	МС (расч.) $[\text{M}+\text{H}]^+$ / МС (найд.)	Название
101		457,20/ 457,2	(R)-1-(3-(3-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
102		438,52/438,00	(R)-1-(3-(3-(4-(феноксиметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Пример 103: (R)-4-(1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-N-(3-метоксифенил)бензамид



Стадия А: (R)-трет-бутия-3-(3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (1).

К раствору (R)-трет-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (105 мг, 0,286 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (77 мг, 0,429 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (8,0 мл) и воде (1,0 мл) добавляли K_2CO_3 (79 мг, 0,572 ммоль, 2,0 экв.) и $(Ph_3P)_4Pd$ (20 мг) под N_2 при перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5,5 ч, пока вещество не исчезло. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Диоксан удаляли, испаряя на роторном испарителе. Остаток выливали в воду и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом, а остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-50:1), что давало целевой продукт (90 мг, выход 77,4%). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,45 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,19 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,04-8,11 (м, 3H), 5,20 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,61 (с, 1H), 2,62-2,66 (м, 1H), 2,46 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,48 (с, 9H). ЖХМС: $m/z=423 [M+H]^+$.

Стадия В: (R)-4-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)бензойная кислота (2).

К раствору 1 (90 мг, 0,213 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5,0 мл) и EtOH (5,0 мл) добавляли LiOH (45 мг, 1,067 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного вещества, добавляли воду, затем добавляли 1 н. HCl, чтобы установить pH=5,0, затем смесь экстрагировали ЭА. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный целевой продукт 2 (75 мг, 86,2%), который использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС: $m/z=409 [M+H]^+$.

Стадия С: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-((3-метоксифенил)карбамоил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (3).

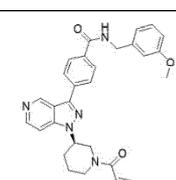
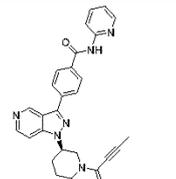
В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали раствор 2 (75 мг, 0,184 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5,0 мл), (3-метоксифенил)метанамин (38 мг, 0,276 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (47 мг, 0,460 ммоль, 2,5 экв.), NATU (84 мг, 0,221 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ЭА (20 мл*3), а органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1-50:1), что давало целевой продукт (85 мг, выход 87,7%). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,37 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,07 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 6,94-6,99 (м, 2H), 6,86 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,67 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,78-3,93 (м, 6H), 3,60 (с, 1H), 2,64 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,46 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,47 (с, 9H). ЖХМС: $m/z=528 [M+H]^+$.

Стадия D: (R)-4-(1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-N-(3-метоксифенил)бензамид (4).

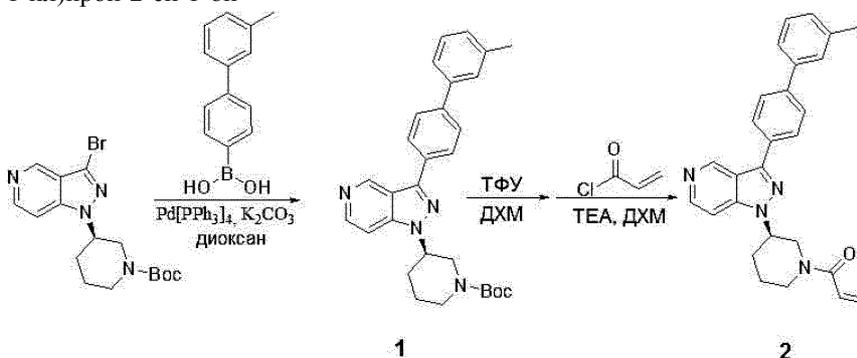
Промежуточное соединение 3 (85 мг, 0,157 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (8,0 мл), одной пор-

цией добавляли ТФУ (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение около 1,5 ч при кт. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, что давало неочищенный целевой продукт в виде соли с ТФУ, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (7,0 мл), к раствору добавляли ТЕА до pH=8,0, затем к раствору по каплям добавляли акрилоилхлорид (17 мг, 0,188 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, остаток очищали на пластинке с силикагелем (ДХМ/MeOH=50:1), что давало целевой продукт (20 мг, выход 25,8%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,82 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,08 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,25-7,29 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,61-6,79 (м, 1H), 6,32-6,38 (м, 1H), 5,77-5,85 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,28 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,00 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,62-2,75 (м, 2H). ЖХМС: m/z=482,2 [M+H]⁺.

Следующие дополнительные примеры 104-105, показанные в таблице ниже, были получены в соответствии с методиками, представленными в общих способах выше и подробно описанными в примере 103.

Номер записи	Структура	МС (расч.) [M+H] ⁺ / МС (найд.)	Название
104		496,23/ 496,2	(R)-4-(1-(1-(3-(3-(3'-метоксибензил)бензамид
105		465,52/465,2	(R)-4-(1-(1-(2-метилпиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид

Пример 106: (K)-1-(3-(3-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: (R)-трет-бутил-3-(3-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1).

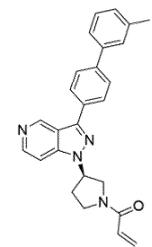
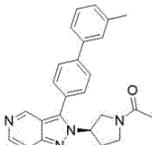
К раствору (R)-трет-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (66,5 мг, 0,175 ммоль, 1,0 экв.) и (3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)бороновой кислоты (55,5 мг, 0,262 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (7,0 мл) и воде (1,0 мл) добавляли K₂CO₃ (60,4 мг, 0,436 ммоль, 2,0 экв.) и Pd[PPh₃]₄ (15 мг) под N₂ при перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6,0 ч и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Диоксан удаляли, испаряя на ротормном испарителе. Остаток выливали в воду и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли, испаряя на ротормном испарителе. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-50:1), что давало целевой продукт (70 мг, выход 85,7%). ЖХМС: m/z=469 [M+H]⁺.

Стадия В: (R)-1-(3-(3-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (2).

Промежуточное соединение 1 (70 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (5,0 мл), одной порцией добавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение около 1,5 ч при кт. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, что давало неочищенный целевой продукт в виде соли с ТФУ, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный продукт рас-

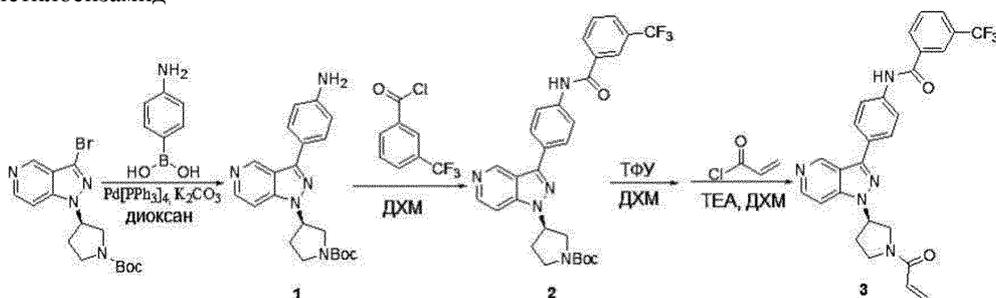
творяли в ДХМ (5,0 мл), к раствору добавляли ТЕА до $\text{pH}=8,0$, затем к раствору по каплям добавляли акрилоилхлорид (20 мг, 0,224 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, остаток очищали на пластинке с силикагелем (ДХМ/MeOH=50:1), что давало целевой продукт (20 мг, выход 31,7%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,40 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,35-7,48 (м, 4H), 7,20 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,56-6,69 (м, 1H), 6,34-6,39 (м, 1H), 5,70-5,78 (м, 1H), 4,95 (д, $J=11,2$ Гц, 0,5H), 4,66 (д, $J=7,2$ Гц, 0,5H), 4,50 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,08-4,23 (м, 1H), 3,84 (с, 0,5H), 3,21-3,30 (м, 1H), 2,93 (с, 0,5), 2,30 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,74 (с, 1H). ЖХМС: $m/z=423$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие дополнительные примеры 107-115, показанные в таблице ниже, были получены в соответствии с методиками, представленными в общих способах выше и подробно описанными в примере 106.

Номер записи	Структура	МС (рассч.) $[\text{M}+\text{H}]^+$ / МС (найд.)	Название
107		409,20/ 409,2	(R)-1-(3-(3-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
108		409,20/ 409,2	(R)-1-(3-(3-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

109		431,55/431,1	(R)-1-(3-(3-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
110		499,66/499,3	(R)-1-(3-(3-(4-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
111		449,54/449,1	(R)-1-(3-(3-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
112		417,52/417,1	(R)-1-(3-(3-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
113		461,57/461,3	(R)-1-(3-(3-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
114		446,56/446,1	(R)-1-(3-(3-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
115		495,61/495,2	(R)-1-(3-(3-(4-(4-метилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Пример 116: N-{4-[1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-фенил}-3-трифторметилбензамид



Стадия А: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (1).

К раствору (R)-трет-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (77 мг, 0,209 ммоль, 1,0 экв.) и (4-аминофенил)бороновой кислоты (57 мг, 0,418 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (8,0 мл) и воде (1,0 мл) добавляли K_2CO_3 (87 мг, 0,628 ммоль, 3,0 экв.) и $(Ph_3P)_4Pd$ (20 мг) под N_2 при перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5,5 ч, пока вещество не исчезло. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Диоксан удаляли, испаряя на роторном испарителе. Остаток выливали в воду и экстрагировали ЭА. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом, а остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-50:1), что давало целевой продукт (77 мг, выход 96,8%). ЖХМС: $m/z=380 [M+H]^+$.

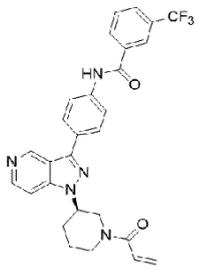
Стадия В: (R)-трет-бутил-3-(3-(4-((3-(трифторметил)фенил)амино)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (2).

К раствору 1 (77 мг, 0,203 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) по каплям добавляли 3-(трифторметил)бензоилхлорид (51 мг, 0,243 ммоль, 1,2 экв.), который был растворен в ДХМ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,0 ч, добавляли воду, затем смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-50:1), что давало целевой продукт (60 мг, 56,5%). ЖХМС: $m/z=524 [M+H]^+$.

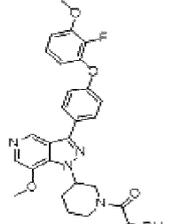
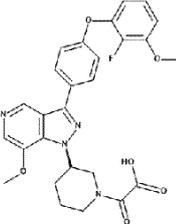
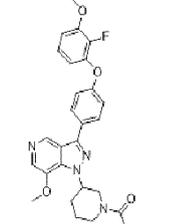
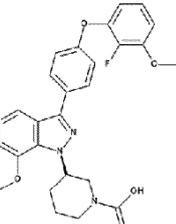
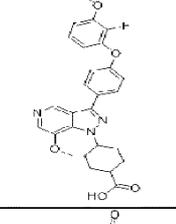
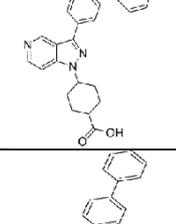
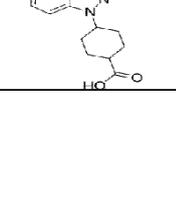
Стадия С: (R)-1-(3-(3-(4-((3-(трифторметил)фенил)амино)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (3).

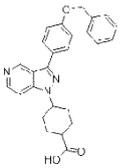
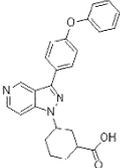
Промежуточное соединение 2 (60 мг, 0,115 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (8,0 мл), одной порцией добавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение около 1,5 ч при кт. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, что давало неочищенный целевой продукт в виде соли с ТФУ, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (5,0 мл), добавляли ТЕА до $pH=8,0$, затем к раствору по каплям добавляли акрилоилхлорид (12 мг, 0,133 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, остаток очищали на пластинке с силикагелем (ДХМ/MeOH=50:1), что давало целевой продукт (19 мг, выход 34,7%). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,34 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,15-8,47 (м, 3H), 7,77-7,95 (м, 5H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,35-7,39 (м, 1H), 6,37-6,54 (м, 2H), 5,69-5,75 (м, 1H), 5,21-5,30 (м, 1H), 4,38 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,01-4,18 (м, 3H), 3,80-3,85 (м, 1H), 2,47-2,75 (м, 2H). ЖХМС: $m/z=506,2 [M+H]^+$.

Следующий дополнительный пример 117, показанный в таблице ниже, был получен в соответствии с методиками, представленными в общих способах выше и подробно описанными в примере 116.

Номер записи	Структура	МС (рассч.) $[M+H]^+$ / МС (найд.)	Название
117		520,19/ 520,2	(R)-N-(4-(1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)бензамид

Следующие дополнительные примеры 118-123 в таблице ниже были получены в соответствии с методиками, представленными в общих способах выше или опубликованными в литературе.

Номер записи	Структура	МС (расч.) [M+H] ⁺ / МС (найд.)	Название
118		521,55/521,1	1-((R)-3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он
119		521,51/521,2	(R)-2-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоуксусная кислота
120		520,52/520,5	(R)-2-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид
121		492,51/492,2	(3R)-3-(3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)циклогексанкарбовая кислота
122		492,51/492,2	4-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-7-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)циклогексанкарбовая кислота
123		441,49/441,0	4-(3-(4-бензамидофенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)циклогексанкарбовая кислота
124		398,47/398,1	4-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)циклогексанкарбовая кислота

125		428,50/428,2	4-(3-(4-(бензилокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота
126		414,47/414,1	3-(3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота

Анализ киназы Vtk и анализ других киназ.

Активность киназы Vtk определяли с использованием гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). Измерения выполняли при объеме реакционной смеси, составляющем 15 мкл, с использованием 384-луночного аналитического планшета. Киназный фермент, ингибитор, АТФ и 1 мкМ пептидного субстрата инкубировали в реакционном буферном растворе, состоящем из Hepes, 50 мМ (pH 7,0), Na₃N, 0,02%, БСА, 0,01%, ортованадата, 0,1 мМ. Через один час реакцию киназы гасили путем добавления антитела, меченого Ец, и XL-665 в буферном растворе для обнаружения (1×), содержащем 60 мМ ЭДТУ (Cisbio), и смесь оставляли для инкубации в течение одного часа. Сигнал HTRF измеряли на многорежимном ридере для планшетов (многорежимный ридер EnVision®, Perkin Elmer) с длиной волны возбуждения (λ_{Ex}), составляющей 330 нм, и длинами волн детектирования (λ_{Em}), составляющими 615 и 665 нм. Активность определяли как отношение флуоресценции при 665 нм к флуоресценции при 615 нм. Для каждого соединения активность фермента определяли при различных концентрациях соединения, реакции отрицательного контроля осуществляли в отсутствие ингибитора в двух повторениях, а восемь неферментных контрольных образцов использовали для определения исходных уровней флуоресценции. Значения IC₅₀ получали в соответствии с уравнением:

$$Y=100/(1+10^{((\text{LogIC50-X}) \cdot \text{угловой коэффициент Хилла}))}$$

Для анализа ВТК, [АТФ]=80 мкМ, ВТК=3,4 нМ.

Для анализа LYN, [АТФ]=20 мкМ, LYN=0,12 нМ.

Для анализа LCK, [АТФ]=20 мкМ, LCK=0,2 нМ.

Для анализа BLK, [АТФ]=20 мкМ, BLK=0,6 нМ.

Пример 127.

В следующей таблице показана активность выбранных соединений по данному изобретению в анализе ингибирования ВТК. Номера соединений соответствуют номерам соединений в предыдущих таблицах. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "А", характеризовались IC₅₀ ≤ 10 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "В", характеризовались IC₅₀ 10-100 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "С", характеризовались IC₅₀ 100-1000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "D", характеризовались IC₅₀ 1000-10000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "Е", характеризовались IC₅₀ ≥ 10000 нМ.

Данные об ингибировании ВТК							
№ соединения	Ингибирование ВТК	№ соединения	Ингибирование ВТК	№ соединения	Ингибирование ВТК	№ соединения	Ингибирование ВТК
1	A	2	A	3	A	4	A
5	A	6	A	7	B	8	C
9	B	10	B	11	A	12	B
13	A	14	B	15	C	16	B
17	A	18	A	19	A	20	A
21	B	22	B	23	B	24	A
25	C	26	A	27	B	28	A
29	B	30	C	31	B	32	B
33	A	34	C	35	B	36	B
37	B	38	B	39	B	40	B
41	A	42	A	43	A	44	A
45	D	46	E	47	A	48	B
49	B	50	B	51	B	52	B
53	B	54	B	55	B	56	B
57	B	58	A	59	B	60	B
61	A	62	A	63	A	64	A
65	B	66	A	67	A	68	A
69	A	70	A	71	A	72	B
73	A	74	C	75	A	76	A
77	A	78	A	79	A	80	A
81	A	82	A	83	A	84	A
85	A	86	A	87	B	88	B
89	C	90	B	91	A	92	B
93	A	94	B	95	B	96	B
97	A	98	A	99	A	100	B
101	B	102	B	103	C	104	C
105	C	106	C	107	B	108	C
109	C	110	B	111	C	112	C
113	C	114	D	115	C	116	B
117	B	118	B	119	B	120	B
121	B	122	A	123	E	124	E
125	н. д.	126	н. д.				

Пример 128.

В следующей Таблице показана активность выбранных соединений по данному изобретению в анализе ингибирования ВТК, BLK, LYN, LCK. Номера соединений соответствуют номерам соединений в предыдущих таблицах. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "А", характеризовались $IC_{50} \leq 10$ нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "В", характеризовались IC_{50} 10-100 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "С", характеризовались IC_{50} 100-1000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "D", характеризовались IC_{50} 1000-10000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "E", характеризовались $IC_{50} \geq 10000$ нМ; н.д. - нет данных.

Таблица 2

Соединение	IC_{50} для ВТК	IC_{50} для BLK	IC_{50} для LYN	IC_{50} для LCK	IC_{50} для EGFR
1	A	A	E	D	C
6	A	B	D	D	C

Определения потока кальция.

Определение потока кальция с помощью флуоресценции осуществляли на флуориметрическом планшет-ридере aFDSS7000EX (Hamamatsu Photonics) в соответствии с инструкциями производителя. Анализируемые соединения растворяли в ДМСО, разбавляли до необходимых концентраций в интервале от 0 до 10 мкМ в Ca^{2+} буферном растворе (коэффициент разбавления 0,1), добавляли 5 мкл (6 X) в каждую лунку (конечная концентрация ДМСО составляла 0,1% в каждой лунке). Затем в каждую лунку 384-луночного планшета добавляли 12,5 мкл раствора, содержащего краситель (2X) (наборы для определения кальция Fluo-4 NW, Invitrogen). После этого активно растущие клетки Ramos (ATCC) в среде RPM1640, дополненной 10% ФБС (Invitrogen), промывали и повторно наносили на планшет в буферном растворе для анализа (из наборов для определения кальция Fluo-4 NW, Invitrogen) до приблизительно $6,4 \times 10^6$ /мл (80000 клеток/12,5 мкл в 384-луночных планшетах). Планшеты инкубировали при 37°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Теперь планшеты были готовы для использования в эксперименте. Непосредственно после переноса и записи исходной флуоресценции в течение 10 с, клетки, обработанные соединением, стимулировали с помощью антитела козы к человеческому IgM (10 мкг/мл; Jackson Immuno Research) и считывали с помощью FDSS в течение 240 с. Различие между сигналом и исходным уровнем, выраженное в скорректированных относительных единицах флуоресценции, рассчитывали путем использования собственного шаблона Excel (Microsoft, Редмонд, Вашингтон), для определения притока кальция, вызванного IgM, и его ингибирования с помощью соединений. Таблица ниже демонстрирует результат. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "А", характеризо-

вались $IC_{50} \leq 10$ нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "В" характеризовались IC_{50} 10-100 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "С", характеризовались IC_{50} 100-1000 нМ.

Таблица 3

Соединение	Поток Са (нМ) в Ramos
Пример 1	В
Пример 2	В
Пример 3	В
Пример 4	В
Пример 6	В
Пример 11	С
Пример 17	В
Пример 18	В
Пример 19	В
Пример 20	В
Пример 41	В
Пример 43	В
Пример 58	В
Пример 61	С
Пример 62	С
Пример 63	С
Пример 64	В

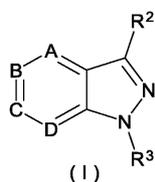
Занятость сайтов связывания Vtk в клеточных анализах.

Для мечения В-клеток человека с помощью PCI-33380, 10^6 клеток Jeko-1 предварительно инкубировали с соединением в течение 1,5 ч до мечения. Затем клетки обрабатывали PCI-33380 при 5 мкМ в течение 1 ч. Промывали, подвергали лизису в буферном растворе Rira, содержащем агент, восстанавливающий образец, и анализировали с помощью SDS/PAGE (электрофореза белков в полиакриламидом геле в присутствии додецилсульфата натрия) и считывания флуоресценции геля с использованием сканера Typhoon 9500 (GE Healthcare) (возбуждение 532 нм; эмиссия 555 нм). Затем гель блоттировали и определяли общие уровни Vtk с помощью стандартного вестерн-блоттинга с антителом к Vtk (CST). Путем использования флуоресцентно меченого производного PCI-33380 мы обнаружили, что 25 нМ соединения 77; 50 нМ соединения 3, 78, 79, 80, 83, 100 нМ соединения 2, 4, 17, 41, 43, 69, 71, 73, 98 и 99 было достаточно для того, чтобы полностью занять активный сайты Vtk в линиях клеток мантийноклеточной лимфомы человека Jeko-1 в культуре. Занятость сайтов связывания Vtk in vivo

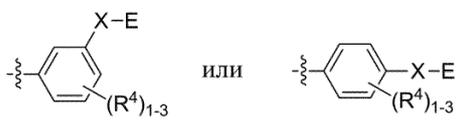
Анализ занятости сайтов связывания Vtk у мышей Babc/L проводили после перорального введения соединений через 4 часа. У мышей Babc/L забирали мононуклеарные клетки, выделенные из периферической крови (РВМС) с помощью набора для разделения периферической крови мышей (Hao Yang Biological Manufacture CO., LTD, Тяньцзинь) (1 мл крови от двух мышей). Селезенки превращали в спленциты с последующей инкубацией в буферном растворе для лизиса эритроцитов в течение 5 мин (из набора для разделения периферической крови мышей). РВМС или спленциты затем метили с помощью PCI-33380 и лизаты анализировали путем считывания флуоресценции геля, как описано в клеточных анализах. Для соединений 2, 3, 4, 71 достигалась полная занятость при однократной пероральной дозе 10 мг/кг для всех мышей Babc/L. Для соединений 73, 91 достигалась полная занятость при однократной пероральной дозе 5 мг/кг для всех мышей Babc/L.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где А представляет собой CR^1 ;
каждый из В, С и D представляет собой N или С-Н при условии, что только один или два из А, В, С и D могут представлять собой N;
 R^1 представляет собой водород, OH, CN, NHON или $CONH_2$;
 R^2 представляет собой



-X-E представляет собой одно из следующего:

(1) X представляет собой O, OCR^aR^b , $\text{CR}^a\text{R}^b\text{O}$, S(O) , S(O)_2 , CR^aR^b , $\text{NR}^c(\text{C}=\text{O})$, $\text{C}=\text{ONR}^c$ или связь; и E представляет собой водород, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инденил, дигидроинденил, замещенный одним-тремя заместителями R^5 ; или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

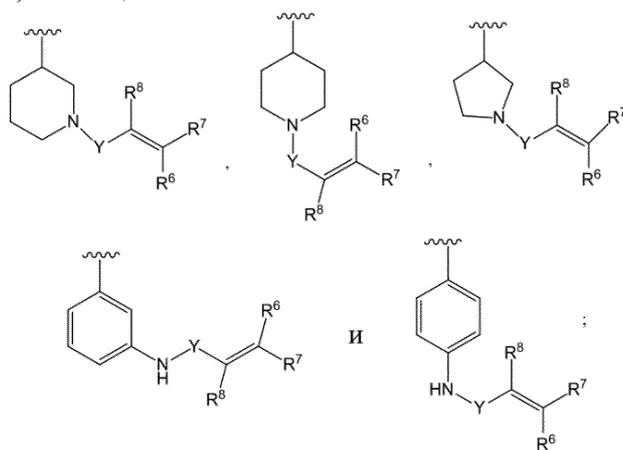
(2) -X-E представляет собой водород, галоген, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{R}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$;

R^4 и R^5 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, циано, OCF_3 , OCF_2H , C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{1-4} алкилтио, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, C_{1-4} алкилсульфонил, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, карбоксы, C_{1-4} алкилоксикарбонила и C_{1-4} алкилкарбонила;

R^a и R^b , каждый независимо, представляют собой водород, фтор или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора;

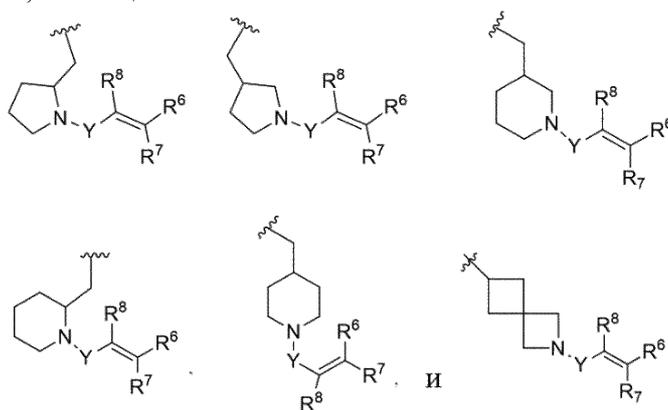
R^c представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним-пятью атомами фтора;

R^3 выбран из группы, состоящей из:



где Y представляет собой $\text{C}(\text{O})$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{NHC}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ или $\text{NHS}(\text{O})_2$; и

R^6 , R^7 , R^8 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-8} алкиламиноалкил или C_{1-4} алкилфенил; или R^7 и R^8 , взятые вместе, образуют связь, или R^3 выбран из группы, состоящей из:



Y представляет собой $\text{C}(\text{O})$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{NHC}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ или $\text{NHS}(\text{O})_2$;

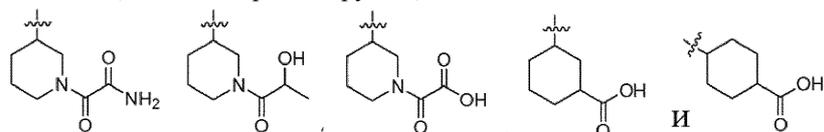
R^6 , R^7 , R^8 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-8} алкиламиноалкил или C_{1-4} алкилфенил; и

R^7 и R^8 необязательно взяты вместе с образованием связи;

его изомер, или его таутомер.

2. Соединение по п.1, где E выбран из фенила, нафтила или дигидроинденила, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя заместителями R^5 .

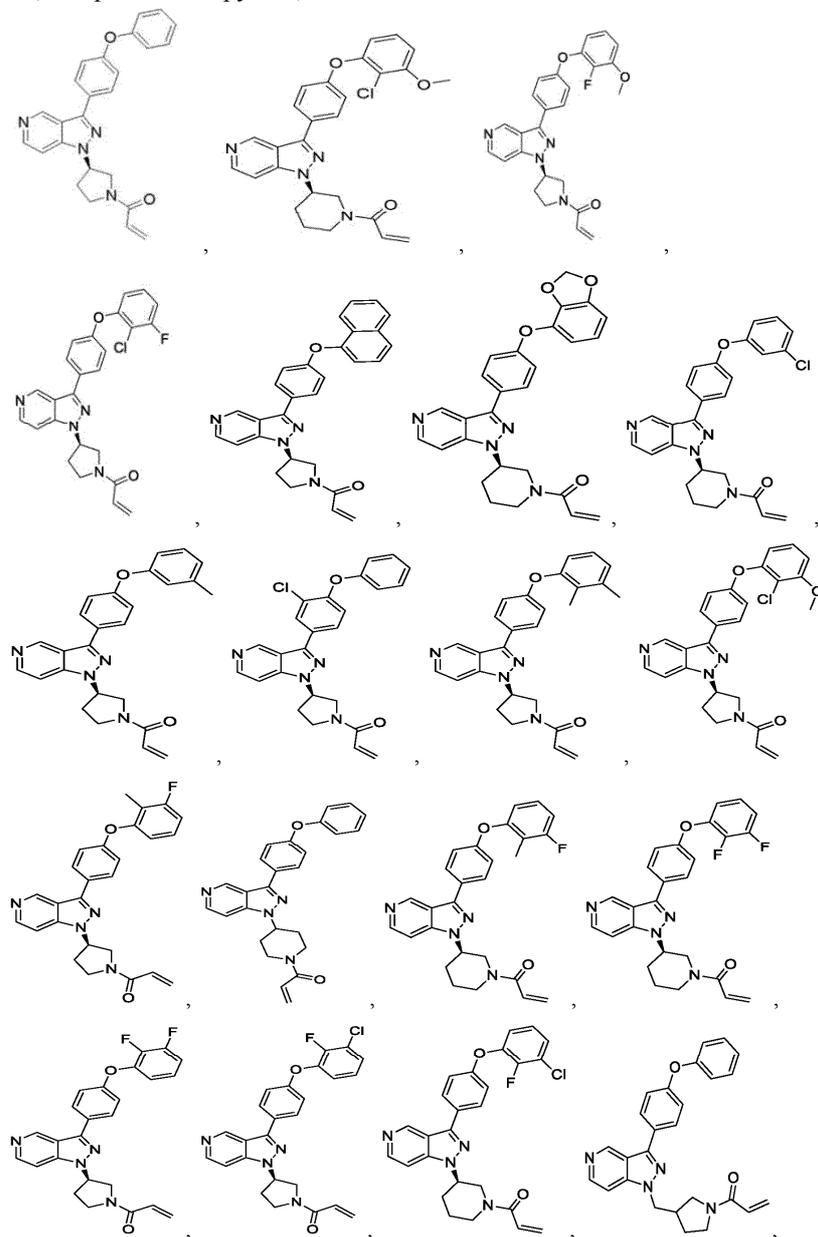
3. Соединение по п.1, где R^3 выбран из группы, состоящей из:

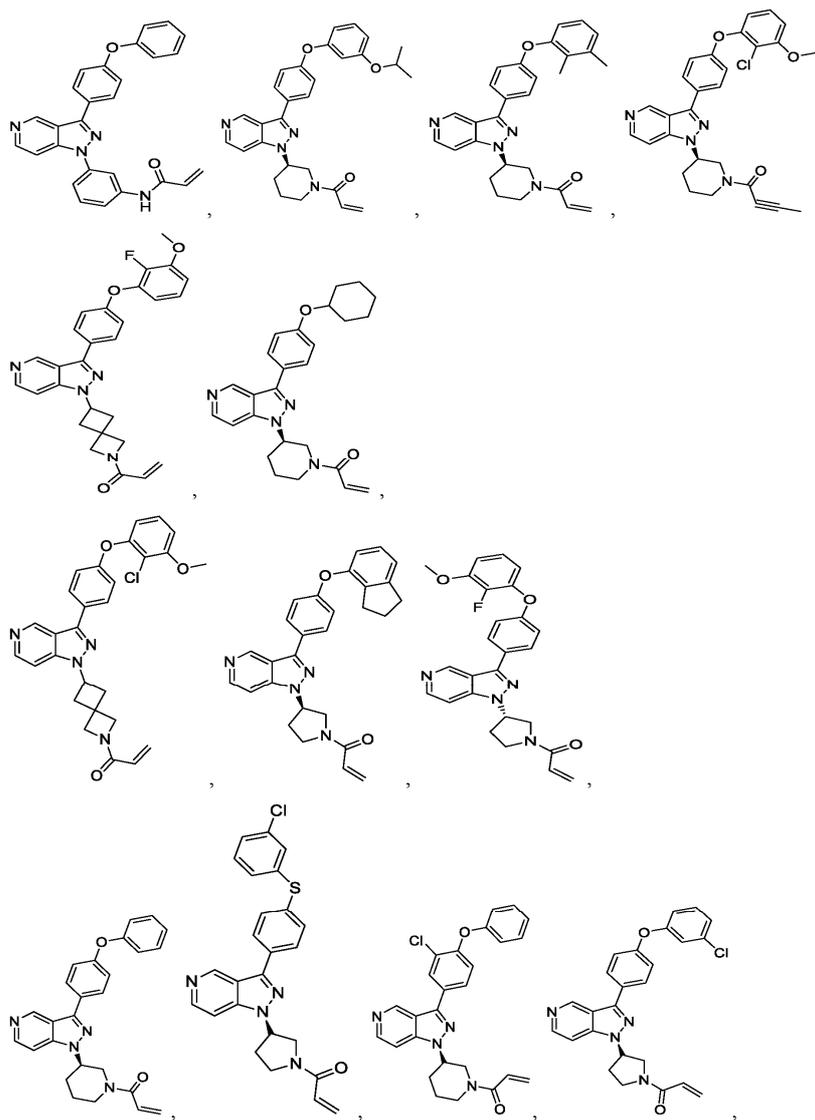


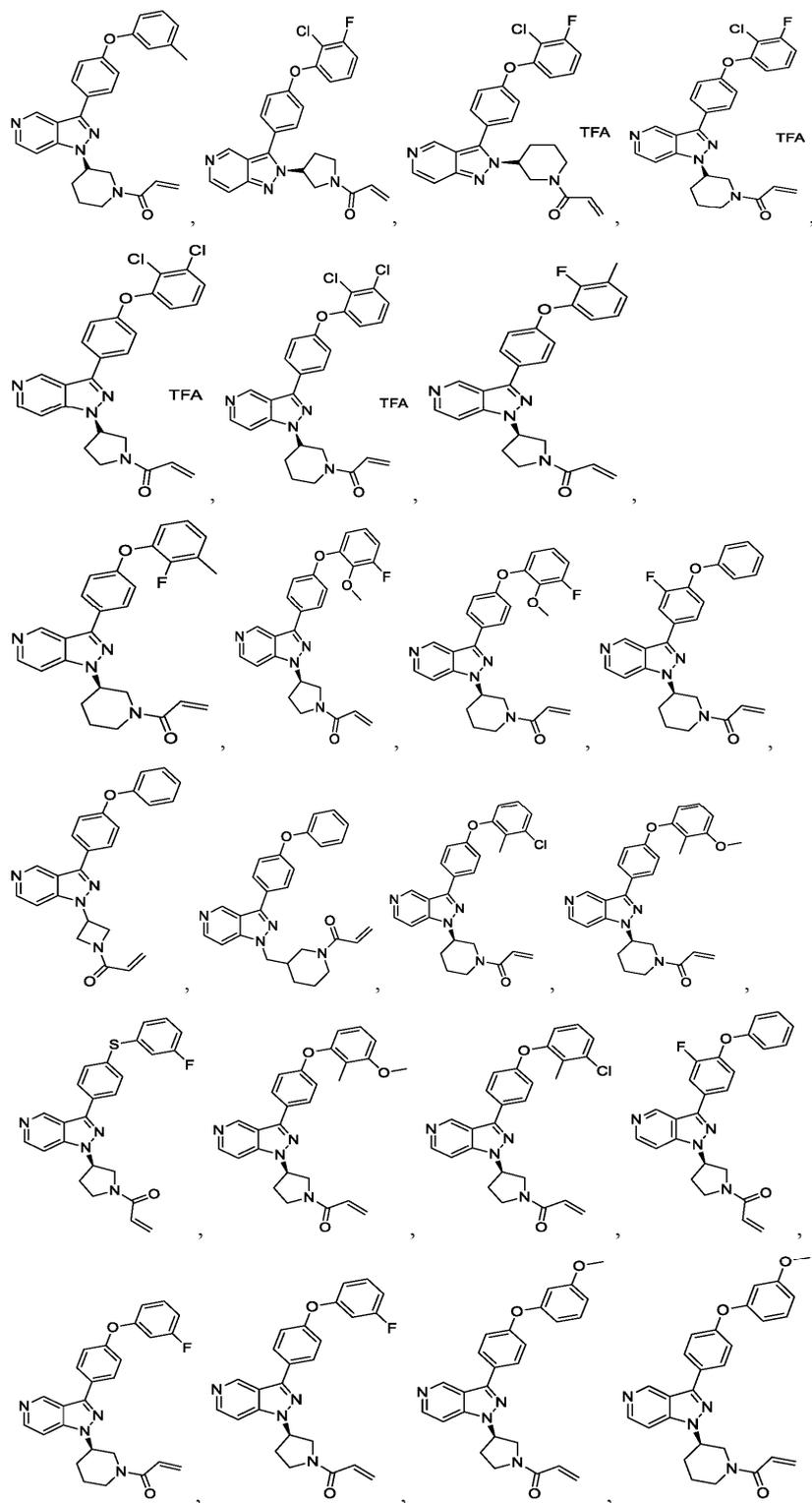
4. Соединение по п.1, где один из В, С и D представляет собой N.

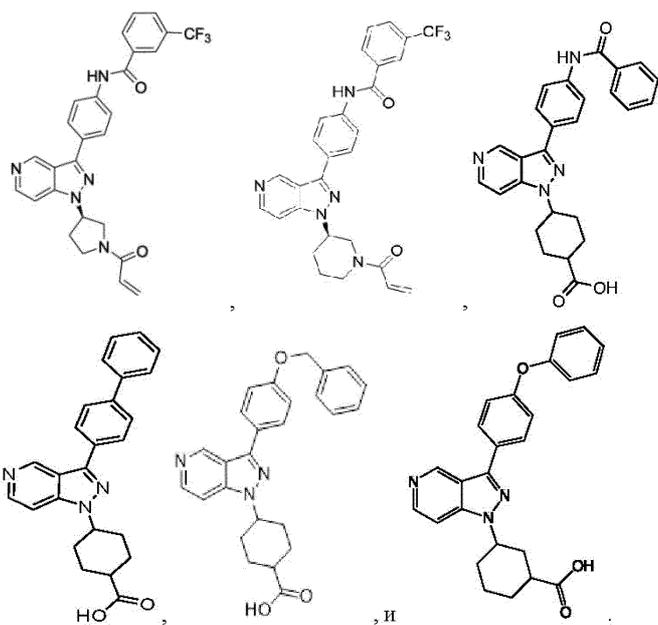
5. Соединение по п.1, где В представляет собой N, и С и D представляют собой С-Н.

6. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:









7. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

