

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193152 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.11(22) Дата подачи заявки
2020.06.24

(51) Int. Cl. C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) 2Н-ИНДАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/867,521

(32) 2019.06.27

(33) US

(86) PCT/US2020/039346

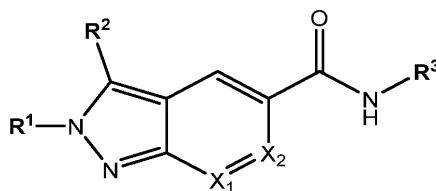
(87) WO 2020/263967 2020.12.30

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Петерсон Эмили Анне, Эванс
Райан, Гао Фанг, Болдук Филип,
Пфаффенбах Магнус, Синь Джили
(US)

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

(57) Изобретение относится к 2Н-индазольным производным формулы (I') или их фармацевтически приемлемым солям



в которых все переменные определены в описании, способным модулировать активность IRAK4. Данное изобретение также относится к способу получения соединений по данному изобретению и способам их терапевтического применения. В данном изобретении также предложены способы их получения, их медицинского применения, в частности их применения для лечения и оказания помощи при заболеваниях или нарушениях, включая воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, рак, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание кожи, офтальмологическое заболевание и состояние, а также заболевание костей.

A1

202193152

202193152

A1

2Н-ИНДАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке заявлено преимущество даты подачи согласно 35 USC. §119 (e) по предварительной заявке на патент США № 62/867 521, поданной 27 июня 2019 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к 2Н-индазольным производным и их фармацевтически приемлемым солям, композициям данных соединений, либо отдельно, либо в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом, способам их получения, их применению при лечении заболеваний, их применению, либо отдельно, либо в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом и, необязательно, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, для производства фармацевтического препарата, применению фармацевтических препаратов для лечения заболеваний и способу лечения указанных заболеваний, включающий введение 2Н-индазольных производных теплокровным животным, особенно человеку.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Поиску новых терапевтических средств в последние годы значительно способствовало получение более полного представления о структуре ферментов и других биомолекул, ассоциированных с заболеваниями. Одним из важных классов ферментов, являющимся предметом всестороннего исследования, является семейство протеинкиназ.

Киназы катализируют фосфорилирование белков, липидов, сахаров, нуклеозидов и других клеточных метаболитов и играют ключевую роль во всех аспектах физиологии эукариотических клеток. В частности, протеинкиназы и липидкиназы участвуют в сигнальных событиях, которые контролируют активацию, рост, дифференцировку и выживание клеток в ответ на внеклеточные медиаторы или стимулы, такие как факторы роста, цитокины или хемокины. В целом протеинкиназы подразделяются на две группы: те, которые предпочтительно фосфорилируют остатки тирозина, и те, которые предпочтительно фосфорилируют остатки серина и/или треонина.

Киназы являются важными терапевтическими мишенями для разработки противовоспалительных препаратов (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), например, киназы, которые участвуют в оркестровке адаптивных и врожденных иммунных ответов. Киназные мишени, представляющие особый интерес, являются членами семейства IRAK.

Киназы, связанные с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), критически участвуют в регуляции внутриклеточных сигнальных сетей, контролирующих воспаление (Ringwood and Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). IRAK экспрессируются во многих типах клеток и могут опосредовать сигналы от различных клеточных рецепторов, включая toll-подобные рецепторы (TLR). Считается, что IRAK4 является исходной протеинкиназой, активируемой ниже рецептора интерлейкина-1 (IL-1) и всех toll-подобных рецепторов (TLR), кроме TLR3, и инициирует передачу сигналов во врожденной иммунной системе посредством быстрой активации IRAK1 и более медленной активации IRAK2. IRAK1 был впервые идентифицирован посредством

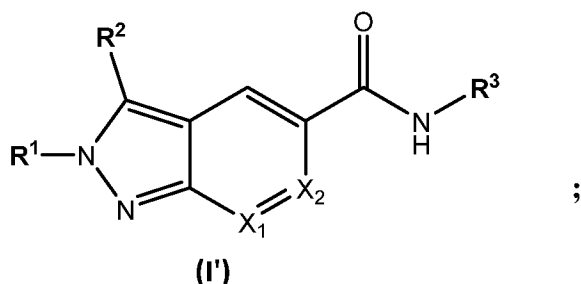
биохимической очистки активности зависимой от IL-1 киназы, которая коиммунопреципитирует с рецептором IL-1 типа 1 (Cao et al., 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2 был идентифицирован путем поиска в базе данных маркеров экспрессируемых последовательностей человека (EST) последовательностей, гомологичных IRAK1 (Muzio et al., 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3 (также называемый IRAKM) был идентифицирован с использованием последовательности EST мыши, кодирующей полипептид со значительной гомологией с IRAK1, для скрининга библиотеки кДНК лейкоцитов периферической крови (PBL), активируемых фитогемагглютинином человека (Wesche et al., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4 был идентифицирован путем поиска в базе данных IRAK-подобных последовательностей и ПЦР универсальной библиотеки кДНК (Li et al., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572). Многие заболевания связаны с аномальными клеточными ответами, вызванными событиями, опосредованными киназой.

Многие заболевания и/или расстройства связаны с аномальными клеточными ответами, вызванными событиями, опосредованными киназой. Данные заболевания и/или нарушения включают, но не ограничиваются ими, рак, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и/или нарушения и/или состояния, связанные с воспалением и болью, пролиферативные заболевания, нарушения кроветворения, гематологические злокачественные новообразования, заболевания костей, фиброзные заболевания и/или нарушения, нарушения обмена веществ, мышечные заболевания и/или нарушения, респираторные заболевания, легочные нарушения, заболевания генетического развития, неврологические и нейродегенеративные заболевания и/или нарушения, хронические воспалительные демиелинизирующие невропатии, сердечно-сосудистые, сосудистые или сердечные заболевания, эпилепсию, ишемический инсульт, офтальмологические заболевания, глазные заболевания, астму, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию и заболевания, связанные с гормонами.

Ввиду вышеизложенного считается, что ингибиторы IRAK4 имеют ценность при лечении и/или профилактике по множеству терапевтических показаний в широком диапазоне неудовлетворенных потребностей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -C₁₋₂ алкил-C₃₋₆ циклоалкила, полностью насыщенного 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C₁₋₂ алкил-C₄₋₇ гетероцикла, причем C₄₋₇ гетероцикл может быть полностью или

частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-2}$ алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5–10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5–10-членной спиро-гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{4-7} гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, C_{1-4} алкил- $O-C_{1-2}$ алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или галоген;

R^3 выбран из группы, состоящей из

- i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома (*например*, 1–2), независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- ii. фенила, необязательно замещенного 1–3 R^4 ;
- iii. 5–6-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- iv. частично или полностью насыщенного C_{3-6} циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- v. 7–10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4 ; и
- vi. 7–10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, необязательно имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4 ;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N, CH и CR^5 , где только один из X_1 или X_2 может представлять собой N;

R^5 выбран из галогена, C_{1-4} алкила, нитрила и $-OR^6$, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен C_{1-4} алкокси;

R^6 представляет собой водород, C_{1-5} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, 5–10-членное спирокарбоциклическое кольцо и 5–10-членную спирогетеробициклическую кольцевую систему, содержащую 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем C_{1-5} алкил представлен R^6 , необязательно замещенным 1–3 заместителями R^{6a} , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-4} алкокси, галоген-замещенного C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4–7-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, имеющей 1–2 гетероатома,

независимо выбранных из азота и кислорода; C_{3-6} циклоалкил представлен R^6 , необязательно замещенным 1–3 заместителями R^{6b} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; 4–7-членного частично или полностью насыщенный гетероцикла, 5-10-членного спирокарбоциклического кольца и 5-10-членной спирогетеробидициклической кольцевой системы, представленной R^6 , необязательно замещенным 1–3 заместителями R^{6c} , независимо выбранными из C_{1-4} алкила и оксо, и причем указанный C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, представленный R^{6a} , необязательно замещены 1–3 R^7 ;

каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C_{1-4} алкила, CN-замещенного C_{1-4} алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкокси, гидрокси-замещенного C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, $C(O)NR^{10}R^{11}$, C_{4-7} гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена; или две группы R^4 при одном и том же атоме могут образовывать C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 группы на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C_{3-6} циклоалкил C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл может быть необязательно замещен 1–2 C_{1-4} алкилами, галогеном или галоген-замещенным C_{1-4} алкилом;

R^8 и R^9 , каждый независимо, выбраны из водорода, $-C(O)C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом; и

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, выбраны из водорода и C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I'), описанным выше, где:

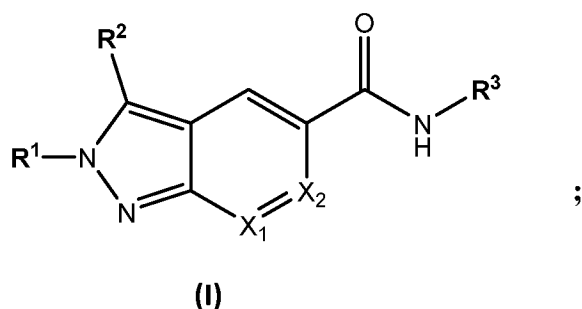
R^5 выбран из галогена, C_{1-4} алкила, нитрила и $-OR^6$;

R^6 представляет собой водород, C_{1-5} алкил, C_{3-6} циклоалкил или полностью насыщенный 4–7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем C_{1-5} алкил, представленный R^6 , необязательно замещен 1–3 заместителями R^{6a} , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила и 4–7-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, C_{3-6} циклоалкил, представленный R^6 , необязательно замещен 1–3 заместителями R^{6b} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; причем указанный C_{3-6} циклоалкил и фенил, представленные R^{6a} , могут быть необязательно замещены 1–3 R^7 ;

R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C_{1-4} алкила, CN-замещенного C_{1-4} алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкокси, гидрокси-замещенного C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $C(O)NR^{10}R^{11}$ и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и гетероарил могут быть необязательно замещены 1–2 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена; или две группы R^4 при одном и том же атоме могут образовывать C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C_{3-6} циклоалкил C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл могут быть необязательно замещены 1–2 C_{1-4} алкилами, атомами галогенов или галоген-замещенными C_{1-4} алкилами; а остальные переменные являются такими, как описано выше в первом аспекте.

Также в первом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-2}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, $-C_{1-2}$ алкил- C_{4-7} гетероцикла, причем C_{4-7} гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-2}$ алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5–10-членной конденсированной гетеробикаклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5–10-членной спиро-гетеробикаклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{4-7} гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, C_{1-4} алкил- $O-C_{1-2}$ алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или галоген;

R^3 выбран из группы, состоящей из

- i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- ii. фенила, необязательно замещенного 1–3 R^4 ;
- iii. 5–6-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- iv. частично или полностью насыщенного C_{3-6} циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;

v. 7–10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R⁴; и

vi. 7–10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, необязательно имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R⁴;

X₁ и X₂ независимо выбраны из N, CH и CR⁵, где только один из X₁ или X₂ может представлять собой N;

R⁵ выбран из галогена, C_{1–4}алкила, нитрила и -OR⁶;

R⁶ представляет собой необязательно замещенный C_{1–5}алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C_{1–4}алкокси, C_{3–6}циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{3–6}циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R⁷;

каждый R⁷ независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1–4} алкила и C_{1–4} алкила;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C_{1–4} алкила, CN-замещенного C_{1–4} алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1–4}алкила, -NR⁸R⁹, C_{1–4} алкокси, C_{1–4} алкокси-C_{1–4} алкокси, гидроксизамещенного C_{1–4} алкила, галоген-замещенного C_{1–4} алкокси, C_{3–6}циклоалкила, C(O)NR¹⁰R¹¹ и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C_{3–6}циклоалкил и гетероарил могут быть необязательно замещены 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1–4} алкила, гидроксила и галогена; или две группы R⁴ при одном и том же атоме могут образовывать C_{3–6}циклоалкил, или две группы R⁴ на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4–6} карбоцикл, C_{4–6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C_{3–6}циклоалкил C_{4–6} карбоцикл и C_{4–6} гетероцикл могут быть необязательно замещены 1–2 C_{1–4} алкилами, атомами галогенов или галоген-замещенными C_{1–4}алкилами;

R⁸ и R⁹, каждый независимо, выбраны из водорода, -C(O)C_{1–4} алкила и C_{1–4} алкила; или R⁸ и R⁹ могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен C_{1–4} алкилом; и

R¹⁰ и R¹¹, каждый независимо, выбраны из водорода и C_{1–4} алкила.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I') или (I), или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтический носитель. Такие композиции можно вводить в соответствии со способом по данному изобретению, обычно как часть терапевтического режима для лечения или предотвращения состояний и нарушений, связанных с активностью киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1. В конкретном аспекте фармацевтические композиции могут дополнительно содержать еще один или более терапевтически активных ингредиентов, подходящих для применения в комбинации с соединениями по данному изобретению. В более конкретном аспекте дополнительный терапевтически активный ингредиент представляет собой средство для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, астмы, болезни Альцгеймера и заболеваний, связанных с гормонами.

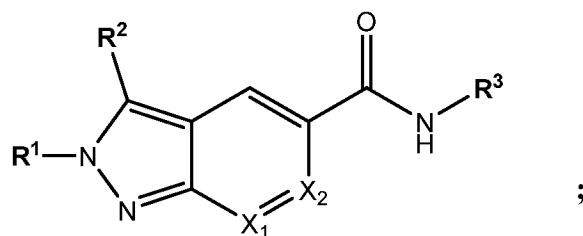
Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим комбинациям, включающим соединения по данному изобретению и другие терапевтические агенты, для применения в качестве лекарственного средства при лечении пациентов, страдающих расстройствами, связанными с активностью киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1. Такие комбинации можно вводить в соответствии со способом по данному изобретению, обычно как часть терапевтического режима для лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, астмы, болезни Альцгеймера и гормональных заболеваний. Соответственно, остается потребность в поиске ингибиторов протеинкиназы, пригодных в качестве терапевтических агентов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтическим составам, которые могут быть пригодны для лечения или профилактики состояний и/или нарушений посредством опосредования функции IRAK4, таких как неврологические и нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, ишемический инсульт, церебральная ишемия, гипоксия, TBI (Травматическое повреждение головного мозга), СТЕ (хроническая травматическая энцефалопатия), эпилепсия, болезнь Паркинсона (PD), рассеянный склероз (MS) и боковой амиотрофический склероз (ALS).

В первом варианте осуществления изобретения предложено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные в формуле (I') определены выше в первом аспекте.

Во втором дополнительном варианте осуществления изобретения предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₃₋₆циклоалкила, -C₁₋₂ алкил-C₃₋₆циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C₁₋₂ алкил-C₄₋₇ гетероцикла, причем C₄₋₇ гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C₁₋₄ алкил-O-C₁₋₂ алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5-10-членной конденсированной гетеробиициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и

кислорода, и 5-10-членной спиро-гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{4-7} гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, C_{1-4} алкил-О- C_{1-2} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или галоген;

R^3 выбран из группы, состоящей из

- i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- ii. фенила, необязательно замещенного 1–3 R^4 ;
- iii. 5–6-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- iv. частично или полностью насыщенного C_{3-6} циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- v. 7–10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4 ; и
- vi. 7–10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, необязательно имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4 ;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N, CH и CR^5 , где только один из X_1 или X_2 может представлять собой N;

R^5 выбран из галогена, C_{1-4} алкила, нитрила и $-OR^6$;

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5} алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7 ;

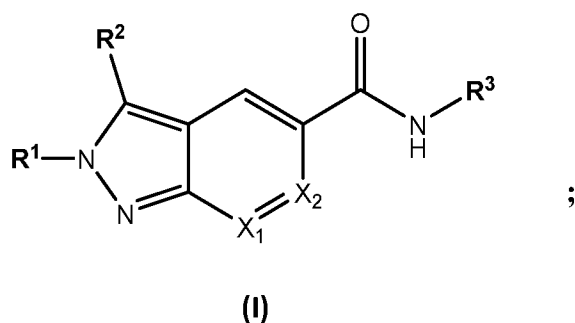
каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C_{1-4} алкила, CN-замещенного C_{1-4} алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкокси, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $C(O)NR^{10}R^{11}$ и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и гетероарил могут быть необязательно замещены 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена; или две группы R^4 при одном и том же атоме могут образовывать C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл могут быть необязательно замещены 1–2 C_{1-4} алкилами, атомами галогенов или галоген-замещенными C_{1-4} алкилами;

R^8 и R^9 , каждый независимо, выбраны из водорода, $-C(O)C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом; и

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, выбраны из водорода и C_{1-4} алкила.

В третьем варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту осуществления формулы (I):

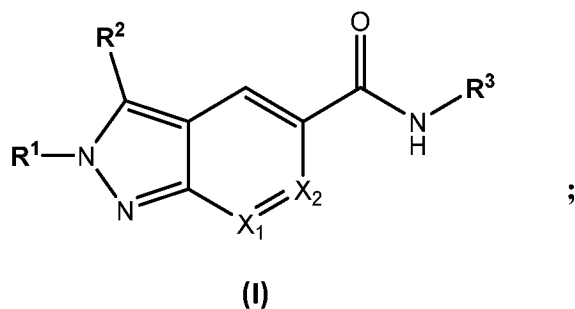


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H; и

X_1 представляет собой N или CH; и X^2 представляет собой CR^5 ; а остальные переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В четвертом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту осуществления формулы (I):

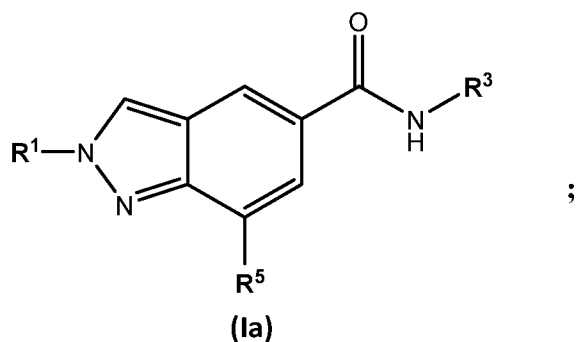


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H; и

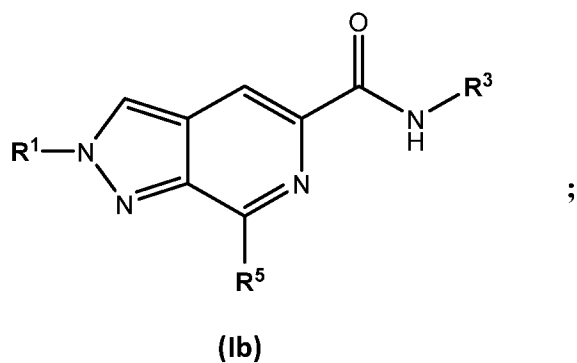
X_1 представляет собой CR^5 и X^2 представляет собой N или CH; а остальные переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В пятом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту осуществления формулы (Ia):



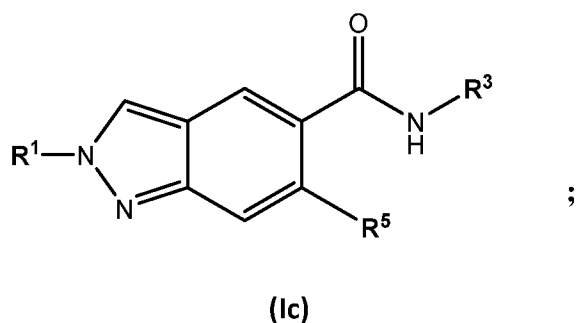
или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В шестнадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту осуществления формулы (Ib):



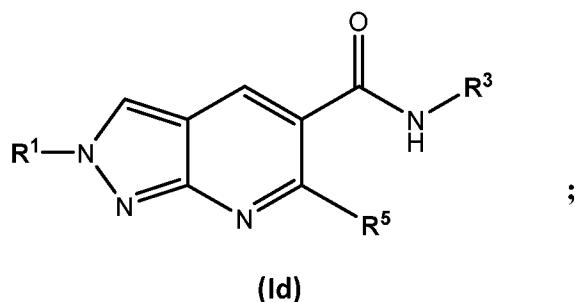
или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В семнадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту осуществления формулы (Ic):



или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В восьмом варианте осуществления изобретения в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту осуществления формулы (Id):



или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В девятом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из

- i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- ii. фенила, необязательно замещенного 1–3 R^4 ,
- iii. 5–6-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- iv. частично или полностью насыщенного C_{3-6} циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- v. 7–10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4 ; и
- vi. 7–10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, необязательно имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4 ; и

остальные переменные определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления, описанных выше.

В десятом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов осуществления изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H) -он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1–3 (например, 1 или 2) R^4 ; а остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления, описанных выше.

В одиннадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов осуществления изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R³ представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 атомов азота, пиридинил-2(1H) -он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 2–3 атома азота, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил необязательно замещен 1–3 (например, 1 или 2) R⁴; а остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления, описанных выше.

В двенадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов осуществления изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R³ выбран из циклопропила, циклобутила, циклогексила, бицикло[3.1.0]гексана, бицикло[4.1.0]гептана, тетрагидрофурана, 4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутана], оксаспиробицикло[3.2.0]гептана, спиро[2,5]октана, фенила, 2H-1,2,3-триазола, изоксазола, изотиазола, тиазола, пиазола, пиридина, пиридинил-2(1H)-она, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина, пиазоло[1,5-a]пиридина, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина, изотиазоло[4,3-b]пиридина, пиримидина, пиримидин-4(3H)-она, пиазоло[1,5-a]пиримидина, пиридо[3,2-d]пиримидина, имидазо[1,2-b]пиридазина, тиено[2,3-b]пиазина, 1H-бензо[d]имидазола, бензо[d]тиазола, 2,3-дигидробензофурана, индана, 2,3-дигидро-1H-индена, 1,6-нафтиридина, 1,5-нафтиридина, 5,6,7,8-тетрагидронафталина, 2H-индазола, 6,7-дигидро-5H-пиазоло[5,1-b][1,3]оксазина, тиофена, хромана и изохромана, причем указанный R³ необязательно замещен 1–3 (например, 1 или 2) R⁴, а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления изобретения.

В некоторых вариантах осуществления для соединений двенадцатого варианта осуществления или их фармацевтически приемлемой соли R³ выбран из фенила, пиазола, пиридина, пиридинил-2(1H)-она, пиримидина, пиазоло[1,5-a]пиридина, пиазоло[1,5-a]пиримидина и 2,3-дигидробензофурана, где R³ необязательно замещен 1-3 (например, 1 или 2) R⁴; а оставшиеся переменные определены как в двенадцатом варианте осуществления.

В тринадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до двенадцатого вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, -NR⁸R⁹, C₁-алкокси, C₃₋₆-циклоалкила и C₁₋₄ алкила; а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом или одиннадцатом вариантах осуществления, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления для соединений тринадцатого варианта осуществления или их фармацевтически приемлемой соли R⁴ в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, -NR⁸R⁹ и C₁₋₄ алкила.

В четырнадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов осуществления изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R³ выбран из пиридила, оксазолила, пиазинила, оксадиазолила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пиазолила, имидазолила, где указанный R³ необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, -NR⁸R⁹ и C₁₋₄ алкила; а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления изобретения, описанных выше.

В пятнадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов осуществления изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой пиридинил-2(1H)-он, необязательно замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила; а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления изобретения, описанных выше.

В шестнадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов осуществления изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила; а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления изобретения, описанных выше.

В семнадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому от первого до восьмого вариантов осуществления изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где:

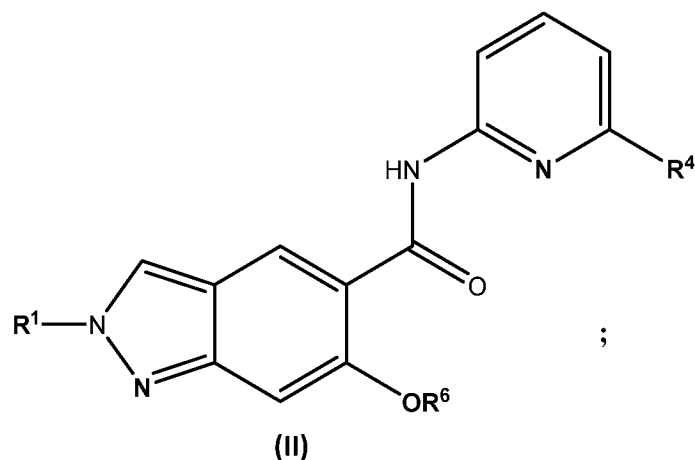
R^3 выбран из группы, состоящей из 1,3-дигидроизобензофурана, 2,3-дигидробензофурана, 4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутана], оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутана], бицикло[3.1.0]гексана, циклогексила, спиро[2,5]октана, (1S,5R)-1-метилбицикло[3.1.0]гексана, 2,3-дигидро-1H-индена, спиро[2,5]октана, 1,2,3,4-тетрагидронафталина, тетрагидрофурана, 2,3-дигидробензофурана, 2,3-дигидро-1H-индена, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, пиридо[3,2-d]пиримидинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпоксиафталина, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина, 1,2,3,4-тетрагидронафталина, индолин-2-она, 2,3-дигидробензофурана, пиразоло[1,5-a]пиримидина, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она, хромана и изохромана, причем указанный R^3 необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила; а оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления изобретения, описанных выше.

В некоторых вариантах осуществления для соединений по любому от первого до восемнадцатого вариантов осуществления или их фармацевтически приемлемой соли, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из 2-фтор-3-метилфенила, 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ила, 1-метил-1H-пиразол-3-ила, пиридин-2-ила, 2-метоксипиридин-3-ила, 6-метоксипиридин-2-ила, 6-(дифторметил)пиридин-2-ила, 2-(дифторметокси)пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ила, 4-(дифторметил)пиримидин-2-ила, пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ила, пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 6-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила, 6-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила и 2,3-дигидробензофуран-7-ила; а

оставшиеся переменные определены как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления изобретения, описанных выше.

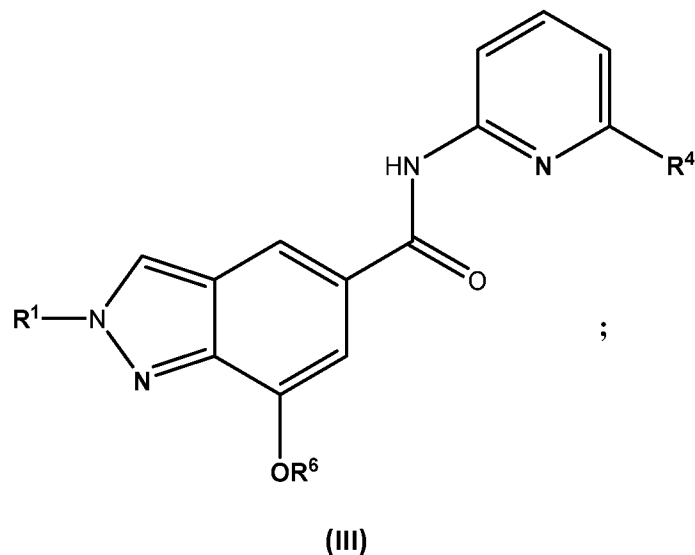
В восемнадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления одной, двух, трех или четырех из формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R⁶ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₅-алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C₁₋₄-алкокси, C₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C₃₋₆-циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R⁷; а остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления.

В девятнадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления одной, двух, трех или четырех из формулы (III):

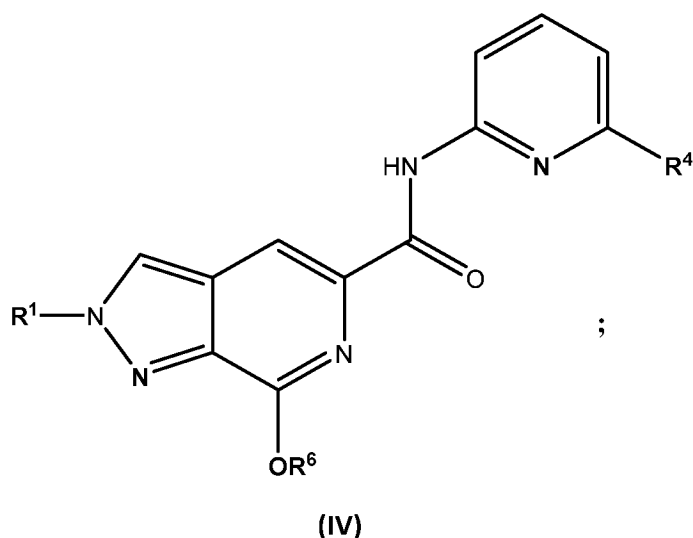


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R⁶ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₅-алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C₁₋₄-алкокси, C₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C₃₋₆-циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R⁷; а остальные

переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления.

В двадцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления одной, двух, трех и четырех из формулы (IV):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R⁶ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₅алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C₃₋₆циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R⁷; а остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления.

В двадцать первом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой полностью насыщенный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система может быть необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси; или R¹ представляет собой C₁₋₅ алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила, C₁₋₄алкокси и C₃₋₆циклоалкила, причем указанный C₃₋₆циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси; а остальные переменные определены как в любом от первого до двадцатого вариантов осуществления, описанных выше.

В двадцать втором варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой полностью насыщенный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая

система может быть необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси; а остальные переменные определены как в любом от первого до двадцать первого вариантов осуществления, описанных выше.

В двадцать третьем варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до двадцать первого или его фармацевтически приемлемая соль, где: R¹ представляет собой C₁₋₅ алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила, C₁₋₄алкокси и C₃₋₆циклоалкила, причем указанный C₃₋₆циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до двадцать первого вариантов осуществления, описанных выше.

В двадцать четвертом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до двадцатого или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой C₄₋₇ гетероцикл, -C₁₋₂алкил-C₄₋₇ гетероцикл или 5-8 членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем C₄₋₇ гетероцикл является полностью насыщенным и содержит 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и по меньшей мере один из гетероатомов представляет собой кислород, и где C₄₋₇ гетероцикл или 5-8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси; или R¹ представляет собой C₁₋₅ алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксид-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила, C₁₋₄алкокси и C₃₋₆циклоалкила, причем указанный C₃₋₆циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до двадцатого вариантов осуществления, описанных выше.

В двадцать пятом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до двадцатого или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой C₄₋₇ гетероцикл, -C₁₋₂алкил-C₄₋₇ гетероцикл или 5-8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем C₄₋₇ гетероцикл является полностью насыщенным и содержит 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и по меньшей мере один из гетероатомов представляет собой кислород, и где C₄₋₇ гетероцикл или 5-8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система может быть необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до двадцатого вариантов осуществления, описанных выше.

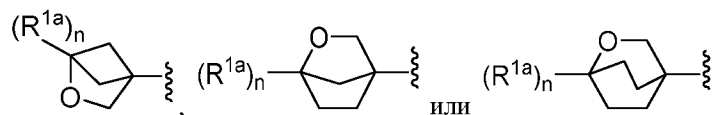
В двадцать шестом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до двадцатого или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила, C_{1-4} алкокси и C_{4-6} циклоалкила, причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до двадцатого вариантов осуществления, описанных выше.

В двадцать седьмом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до двадцатого или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена одним или двумя заместителями R^{1a} , независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до двадцатого вариантов осуществления, описанных выше. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую один атом кислорода, и причем 5–8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями R^{1a} , независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси; а оставшиеся переменные определены в двадцать седьмом варианте осуществления. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, 2-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[4.1.0]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[3.1.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.2]октана, 8-оксабицикло[3.2.1]октана и 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октана, причем 5–8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями R^{1a} , независимо выбранным из C_{1-4} алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси; а оставшиеся переменные определены как в двадцать седьмом варианте осуществления.

В двадцать восьмом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до двадцатого или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, представленную следующей формулой:



где R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил, и n равно 0 или 1; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до двадцатого вариантов осуществления, описанных выше. В одном варианте осуществления изобретения R^{1a} представляет собой CH_3 или CH_2F .

В двадцать девятом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до двадцатого или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из метила, (тетрагидрофуран-3-ил)метила, (R)-(тетрагидрофуран-3-ил)метила, (S)-(тетрагидрофуран-3-ил)метила, (1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метила, 2-метоксиэтила, 3-метоксипропила, 4-метоксибутан-2-ила, 3-метокси-3-метилбутила, 3-гидрокси-3-метилбутила, 3-

метоксициклобутила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила, (R)-тетрагидрофуран-3-ила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-3-ила, (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ила, (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ила, (R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ила, (S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ила, 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ила, (1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, (1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ила и 1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ила; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до двадцатого вариантов осуществления, описанных выше.

В тридцатом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до восьмого или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой C₁₋₅ алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила, C₁₋₄ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила, причем указанный C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄ алкокси; и

R³ представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила и галоген-замещенного C₁₋₄ алкила; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до восьмого вариантов осуществления, описанных выше.

В тридцать первом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до восьмого или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой полностью насыщенный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, указанный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система могут быть необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄ алкокси; и

R³ представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила и галоген-замещенного C₁₋₄ алкила; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до восьмого вариантов осуществления, описанных выше.

В тридцать втором варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до тридцать первого или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₅ алкил или необязательно замещенный C₃ циклоалкил, причем C₁₋₅ алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C₁₋₄ алкокси, и C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до тридцать первого вариантов осуществления.

В тридцать третьем варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по любому из вариантов осуществления от первого до тридцать первого или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ выбран из метила, (3,3-дифторциклобутил)метила, этила, изопропила, циклобутила, 3-(диформетил)циклобутила, (1R,3R)-3-(диформетил)циклобутила 3-метоксициклобутила, (1R,3R)-3-метоксициклобутила, цикlopентила и тетрагидрофуран-3-ила; а оставшиеся переменные определены как в любом от первого до тридцать первого вариантов осуществления.

В тридцать четвертом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по первому или второму варианту осуществления, где соединение представлено формулой (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $-C_{1-2}$ алкил- C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем C_{4-7} гетероцикл является полностью насыщенным и содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, и где C_{4-7} гетероцикл и 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещены одним или двумя заместителями R^{1a} ;

R^{1a} , в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

R^3 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он или 8–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1 или 2 R^4 .

R^4 , в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила;

R^5 представляет собой OR^6 ; и

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5} алкил или необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, причем C_{1-5} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном варианте осуществления соединение по тридцать четвертому варианту осуществления представлено формулой (Ic) или (Id) или его фармацевтически приемлемая соль.

В тридцать пятом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по тридцать четвертому варианту осуществления, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $-C_{1-2}$ алкил- C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую один атом кислорода, причем C_{4-7} гетероцикл содержит один атом кислорода, и где C_{4-7} гетероцикл и 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещены одним заместителем R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

R^3 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 атома азота, пиридинил-2(1H)-он или 8–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 2–3 атома азота, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 R^4 ;

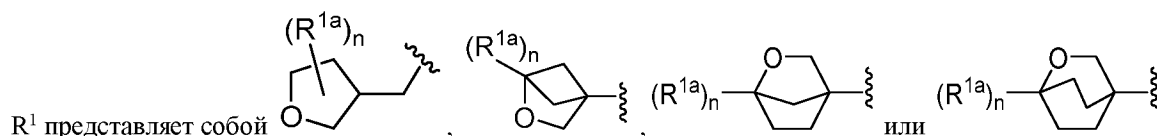
R^4 в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, C_{1-4} алкокси, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

R^5 представляет собой OR^6 ; и

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5} алкил или необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, причем C_{1-5} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из

галогена, и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и галогена.

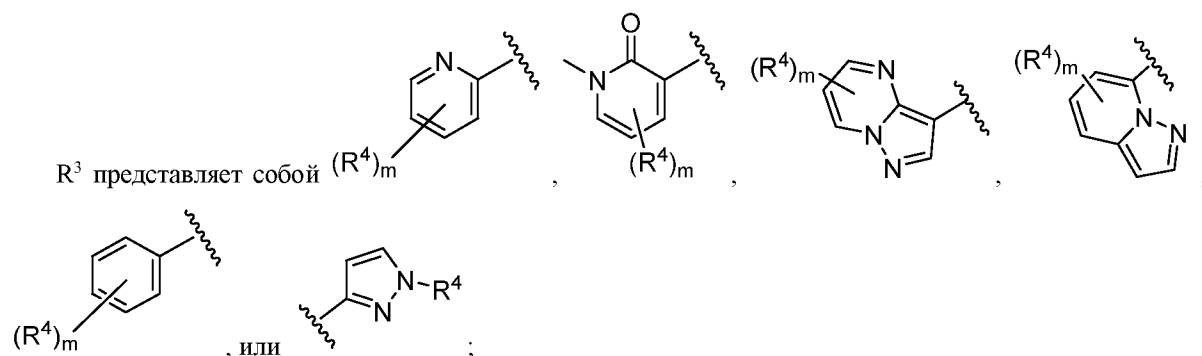
В тридцать шестом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по тридцать пятому варианту осуществления, или его фармацевтически приемлемая соль, где:



;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

n равно 0 или 1;



R^4 представляет собой галоген, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

m равно 0 или 1;

R^5 представляет собой OR^6 ; и

R^6 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{4-6} циклоалкил.

В тридцать седьмом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение по тридцать шестому варианту осуществления, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^{1a} представляет собой CH_3 ; R^4 представляет собой CH_3 , F, OMe или CHF_2 ; и R^6 представляет собой $-CH(CH_3)_2$, циклобутил или циклопентил; а оставшиеся переменные определены как в тридцать шестом варианте осуществления.

В тридцать восьмом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение формулы (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой полностью насыщенный C_{4-7} гетероцикл, $-C_{1-2}$ алкил- C_{4-7} гетероцикл или полностью насыщенную 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, указанный C_{4-7} гетероцикл или указанная 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

R^3 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он, пиридинил-4(3H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он, пиридинил-4(3H)-он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1 или 2 R^4 ;

R⁴, в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, -NR⁸R⁹, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкил и C₁₋₄ алкила;

R⁵ представляет собой OR⁶; и

R⁶ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₅алкил или необязательно замещенный C₃₋₆циклоалкил, причем C₁₋₅алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C₁₋₄алкокси, и C₃₋₆циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄алкила, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила и C₁₋₄алкокси.

В тридцать девятом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение тридцать восьмого варианта осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой полностью насыщенный C₄₋₇ гетероцикл, -C₁₋₂ алкил-C₄₋₇ гетероцикл или полностью насыщенную 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, причем C₄₋₇ гетероцикл выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана, тетрагидропирана и 1,4-диоксана, и полностью насыщенная 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система выбрана из группы, состоящей из 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, 2-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[2.1.1]гексана, 3-оксабицикло[4.1.0]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.1]гептана, 2-оксабицикло[3.1.1]гептана, 2-оксабицикло[2.2.2]октана, 8-оксабицикло[3.2.1]октана и 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октана, где C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси;

R³ представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридина, пиримидина, 2Н-1,2,3-триазола, изоксазола, изотиазола, тиазола, пиразола и тиофена, пиридинил-2(1Н)-она, пиримидин-4(3Н)-она, или 9–10-членный бициклический гетероарил, выбранный из пиразоло[1,5-а]пиридина, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, изотиазоло[4,3-б]пиридина, пиразоло[1,5-а]пиримидина, пиридо[3,2-д]пиримидина, имидазо[1,2-б]пиридазина, тиено[2,3-б]пиразина, 1Н-бензо[д]имидазола, бензо[д]тиазола, 1,6-нафтиридина, 1,5-нафтиридина и 2Н-индазола, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1Н)-он, пиримидин-4(3Н)-он и бициклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 R⁴; а оставшиеся переменные определены выше как в тридцать восьмом варианте осуществления.

В сороковом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение, описанное в данном документе (*например*, соединение любого из примеров 1-140), или его фармацевтически приемлемая соль.

В сорок первом варианте осуществления данного изобретения предложено соединение согласно первому варианту осуществления, выбранное из группы, состоящей из:

- 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;
- 6-метокси-N-(пиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;
- 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;
- 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;
- 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;
- 6-метокси-N-(пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-карбоксамида;

N-(6-метоксипиридин-2-ил)-7-метил-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(3-метокси-3-метилбутил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксамида;

2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

7-метокси-2-(3-метокси-3-метилбутил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(3-метоксипропил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

(R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

(S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

(R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

(S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

(S)-6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида; и

(R)-6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В сорок втором варианте осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, или его фармацевтически приемлемая соль.

В сорок третьем варианте осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция по сорок второму варианту осуществления или ее фармацевтически приемлемая соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

В сорок четвертом варианте осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция по сорок третьему варианту осуществления, дополнительно содержащая один или более дополнительных фармацевтических агентов.

Один вариант осуществления изобретения включает способ снижения экспрессии или активности IRAK4 или иного воздействия на свойства и/или поведение полипептидов или полинуклеотидов IRAK4, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Сорок пятый вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения IRAK4-опосредованного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из вариантов осуществления изобретения от первого до сорок первого или его фармацевтической композиции по любому одному из вариантов осуществления изобретения сорок два - сорок четыре.

В сорок шестом варианте осуществления изобретения предложено применение соединения по любому из вариантов осуществления с первого по сорок первый для лечения нарушения или заболевания у субъекта, опосредованного IRAK4.

В сорок седьмом варианте осуществления изобретения обеспечивает применение соединения по любому из вариантов осуществления с первого по сорок первый в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания у субъекта, опосредованного IRAK4.

В сорок восьмом варианте осуществления изобретение включает способ лечения согласно варианту осуществления сорок пять, причем IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний и/или нарушений, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергий, астмы, болезни Альцгеймера, гормональных заболеваний, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, TBI (травматической травмы головного мозга), СТЕ (хронической травматической энцефалопатии), эпилепсии, болезни Паркинсона (PD), рассеянного склероза (MS) и бокового амиотрофического склероза (ALS).

В сорок девятом варианте осуществления изобретение включает способ лечения согласно варианту осуществления сорок пять, отличающийся тем, что заболевание, опосредованное IRAK4, выбрано из расстройств и/или состояний, связанных с воспалением и болью, пролиферативных заболеваний, нарушений кроветворения, гематологических злокачественных новообразований, заболеваний костей, фиброзных заболеваний и/или нарушений, метаболических нарушений, мышечных заболеваний и/или нарушений, респираторные заболевания, легочные расстройства, заболеваний генетического развития, хронических воспалительных демиелинизирующих невропатий, сосудистых или сердечных заболеваний, офтальмологических заболеваний и глазных заболеваний.

В пятидесятом варианте осуществления изобретение включает применение соединения согласно варианту осуществления сорок семь, отличающееся тем, что IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний и/или нарушений, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергий, астмы, болезни Альцгеймера, гормональных заболеваний, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, TBI (травматической травмы головного мозга), СТЕ (хронической травматической энцефалопатии), эпилепсии, болезни Паркинсона (PD), рассеянного склероза (MS) и бокового амиотрофического склероза (ALS).

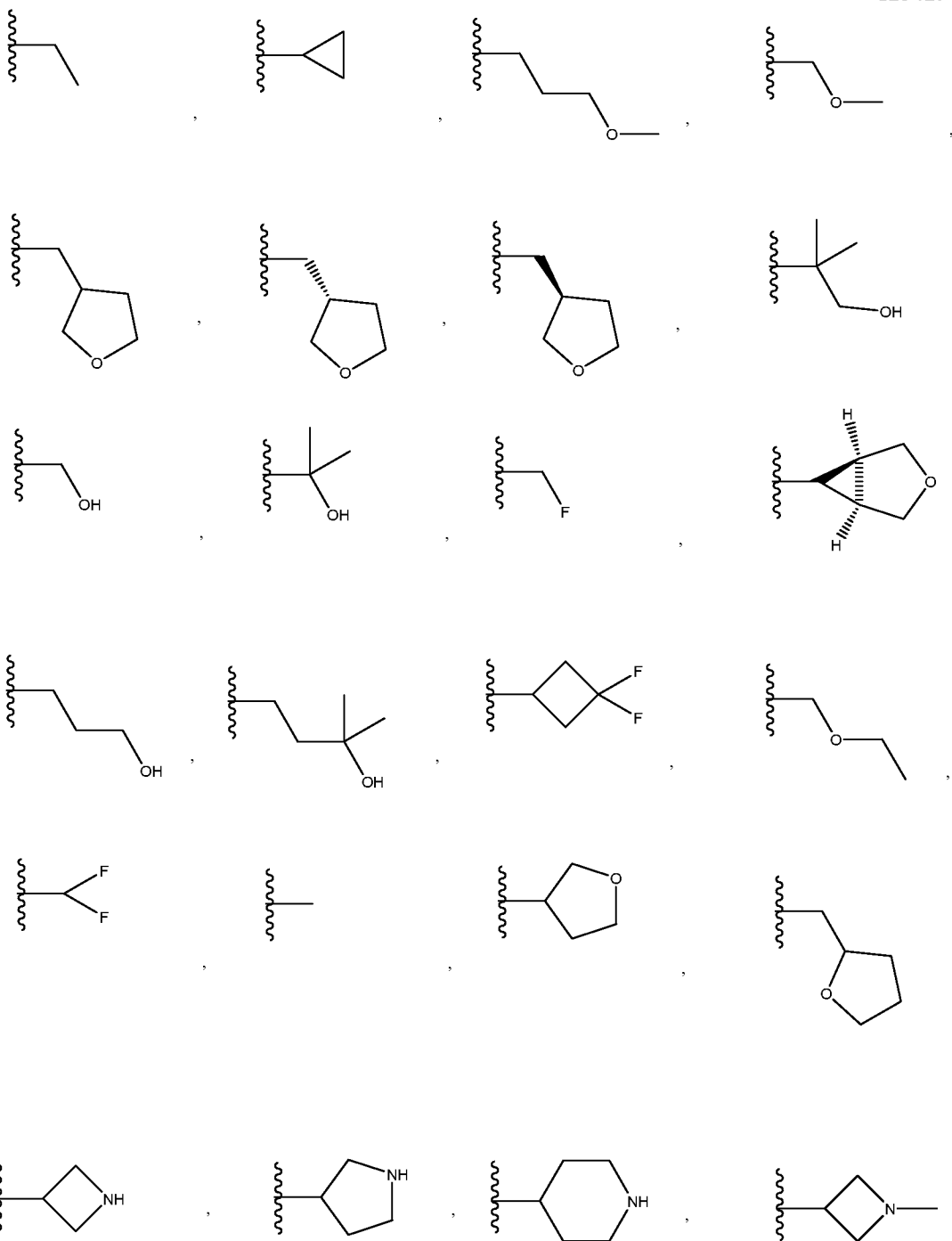
В пятьдесят первом варианте осуществления изобретение включает применение соединения согласно варианту осуществления сорок семь, отличающееся тем, что заболевание, опосредованное IRAK4, выбрано из расстройств и/или состояний, связанных с воспалением и болью, пролиферативных заболеваний, нарушений кроветворения, гематологических злокачественных новообразований, заболеваний костей, фиброзных заболеваний и/или нарушений, метаболических нарушений, мышечных заболеваний и/или нарушений, респираторные заболевания, легочные расстройства, заболеваний генетического развития,

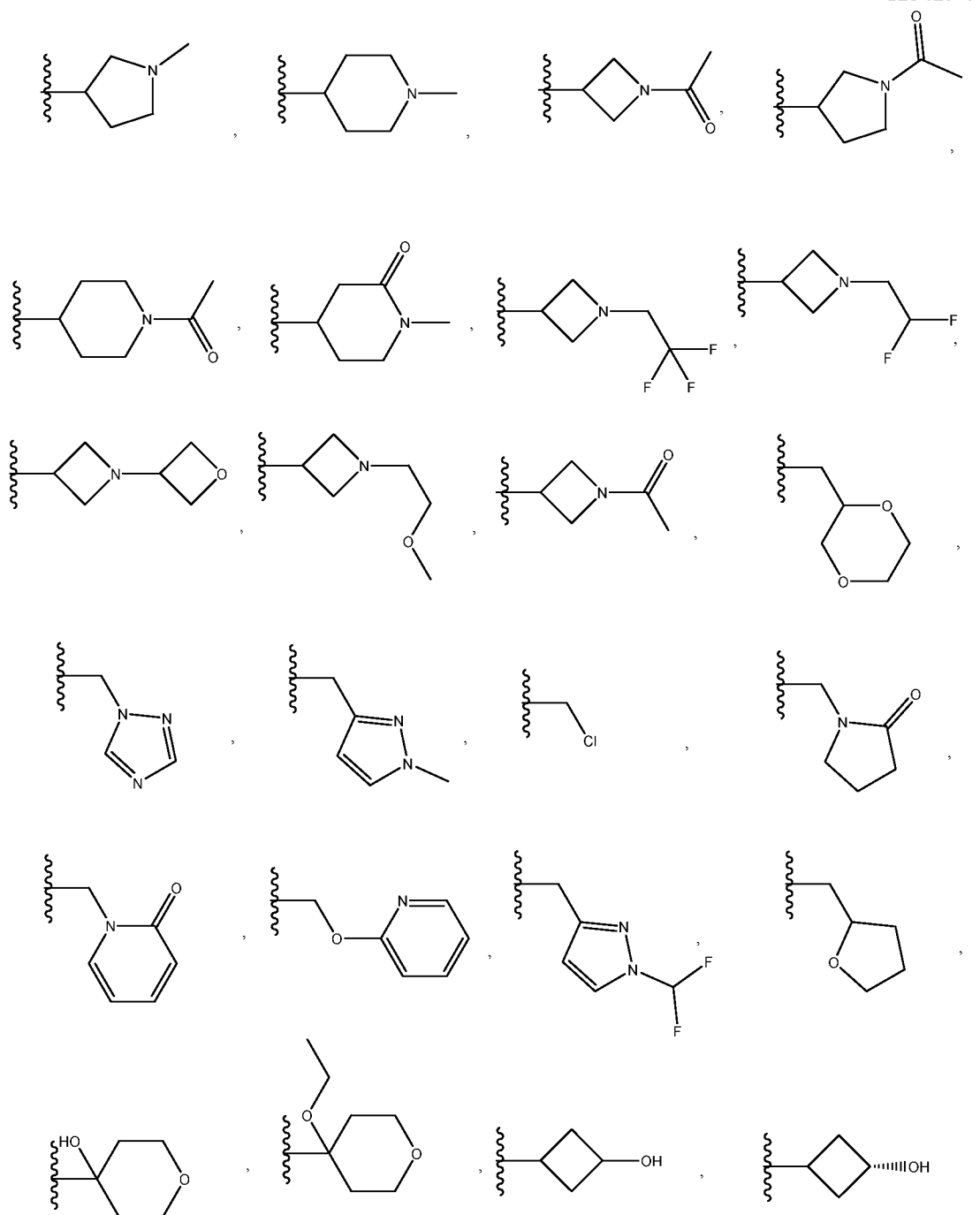
хронических воспалительных демиелинизирующих невропатий, сосудистых или сердечных заболеваний, офтальмологических заболеваний и глазных заболеваний.

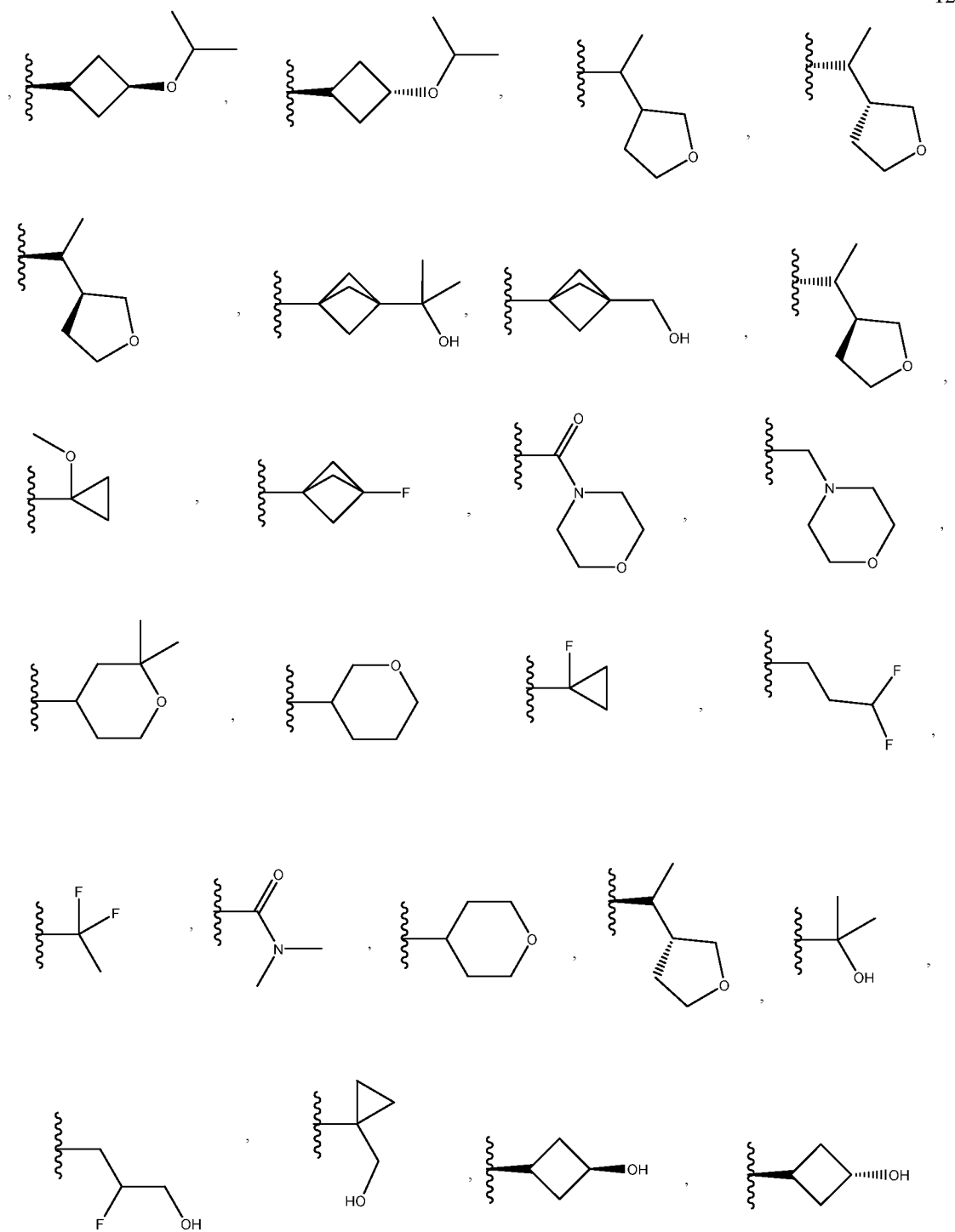
Описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут применяться для снижения экспрессии или активности IRAK4 или для другого воздействия на свойства и/или поведения полипептидов или полинуклеотидов IRAK4, например, на стабильность, фосфорилирование, активность киназы, взаимодействия с другими белки и т. д.

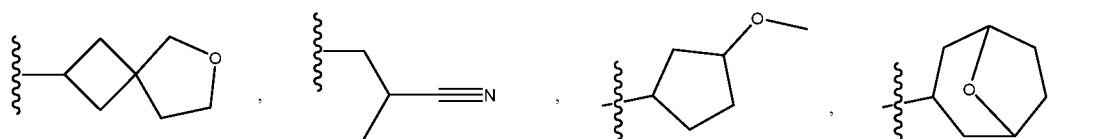
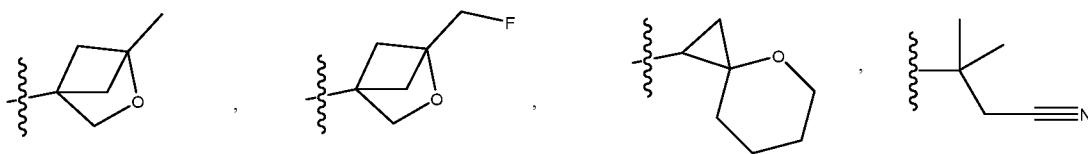
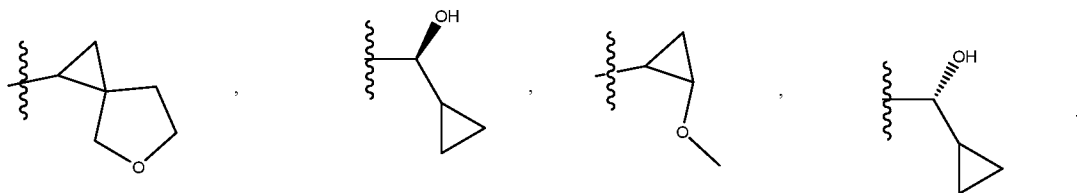
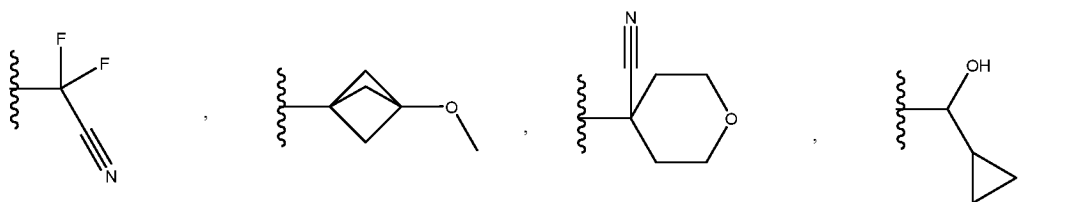
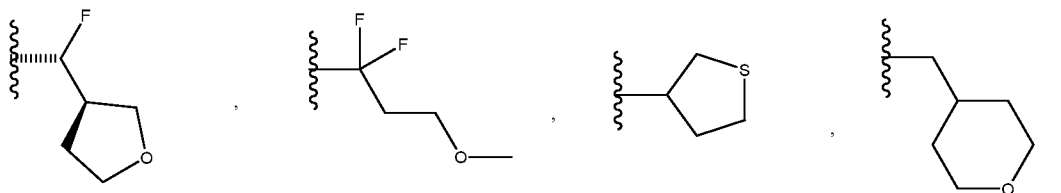
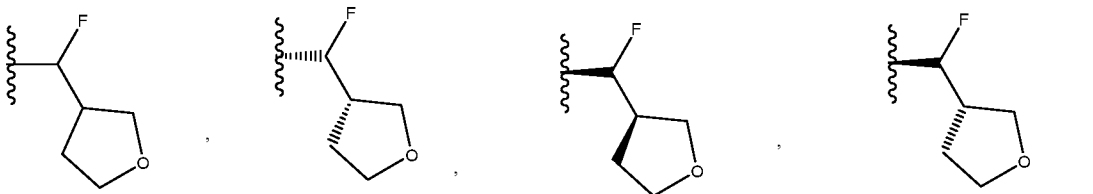
Один вариант осуществления изобретения включает способ снижения экспрессии или активности IRAK1 или иного воздействия на свойства и/или поведение полипептидов или полинуклеотидов IRAK1, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

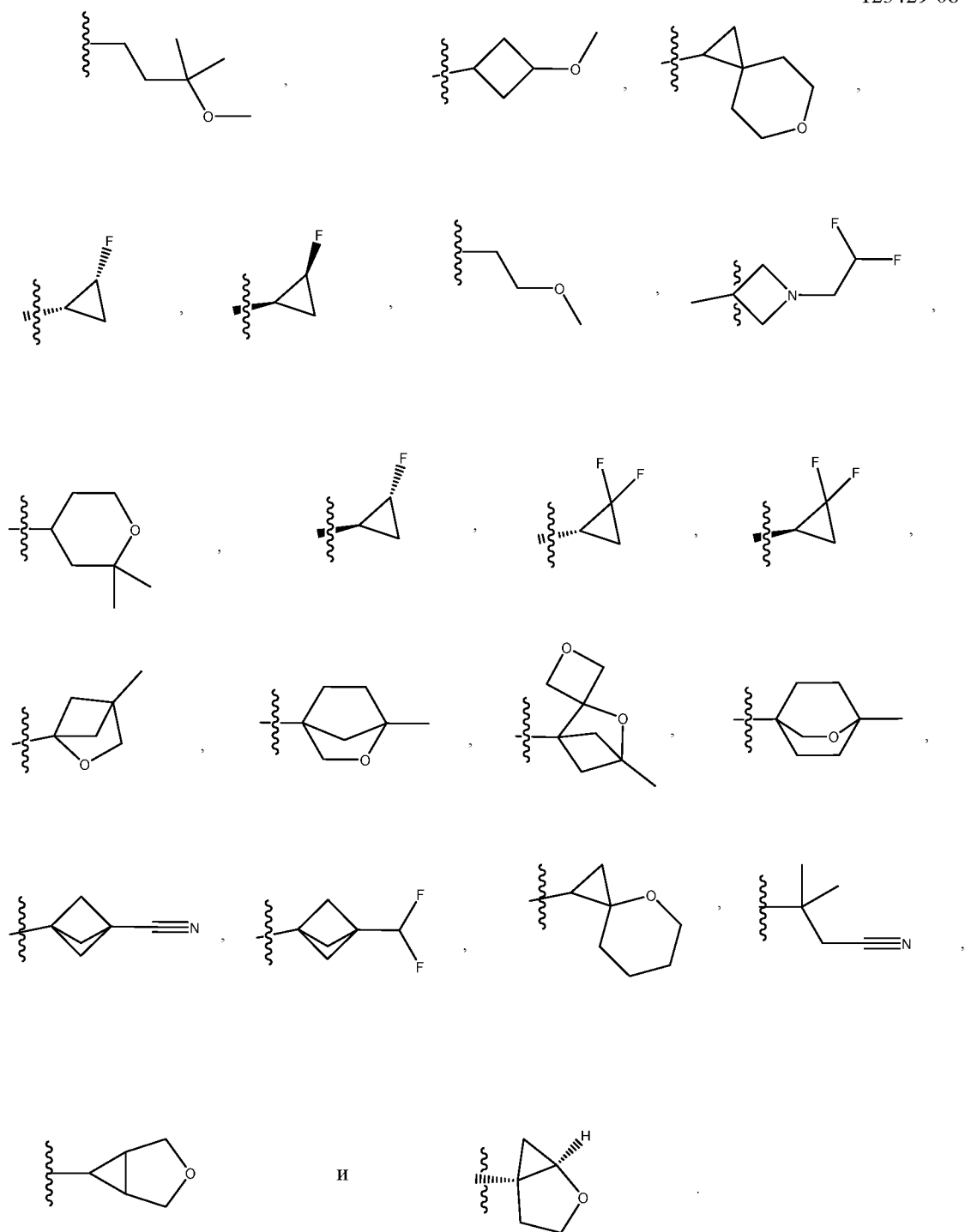
В одном варианте осуществления изобретения R¹ выбран из группы, состоящей из



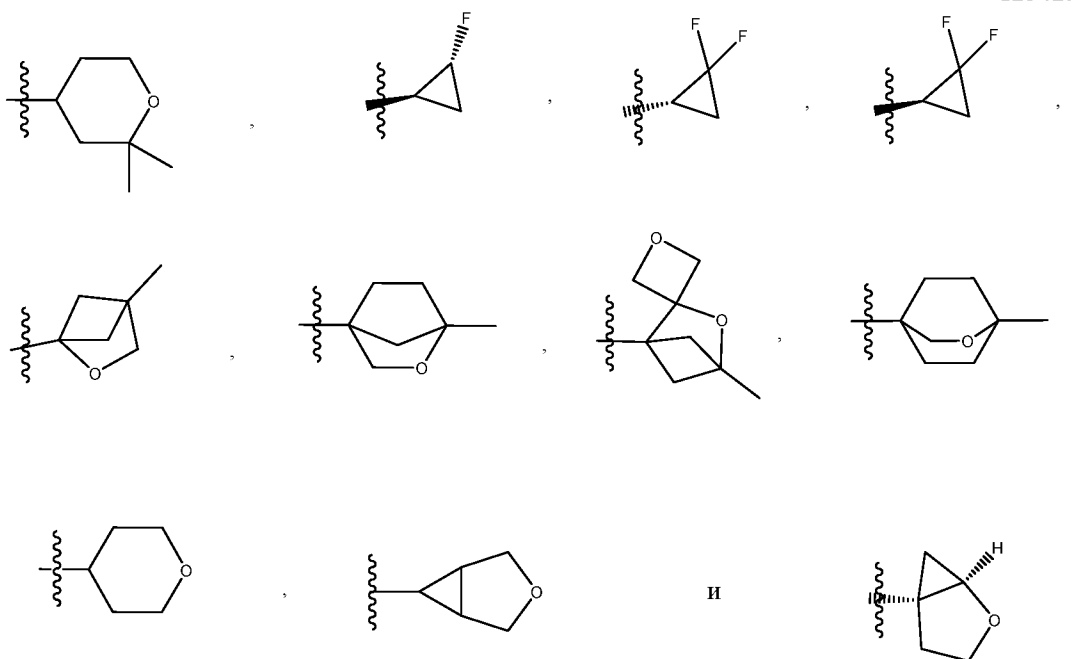




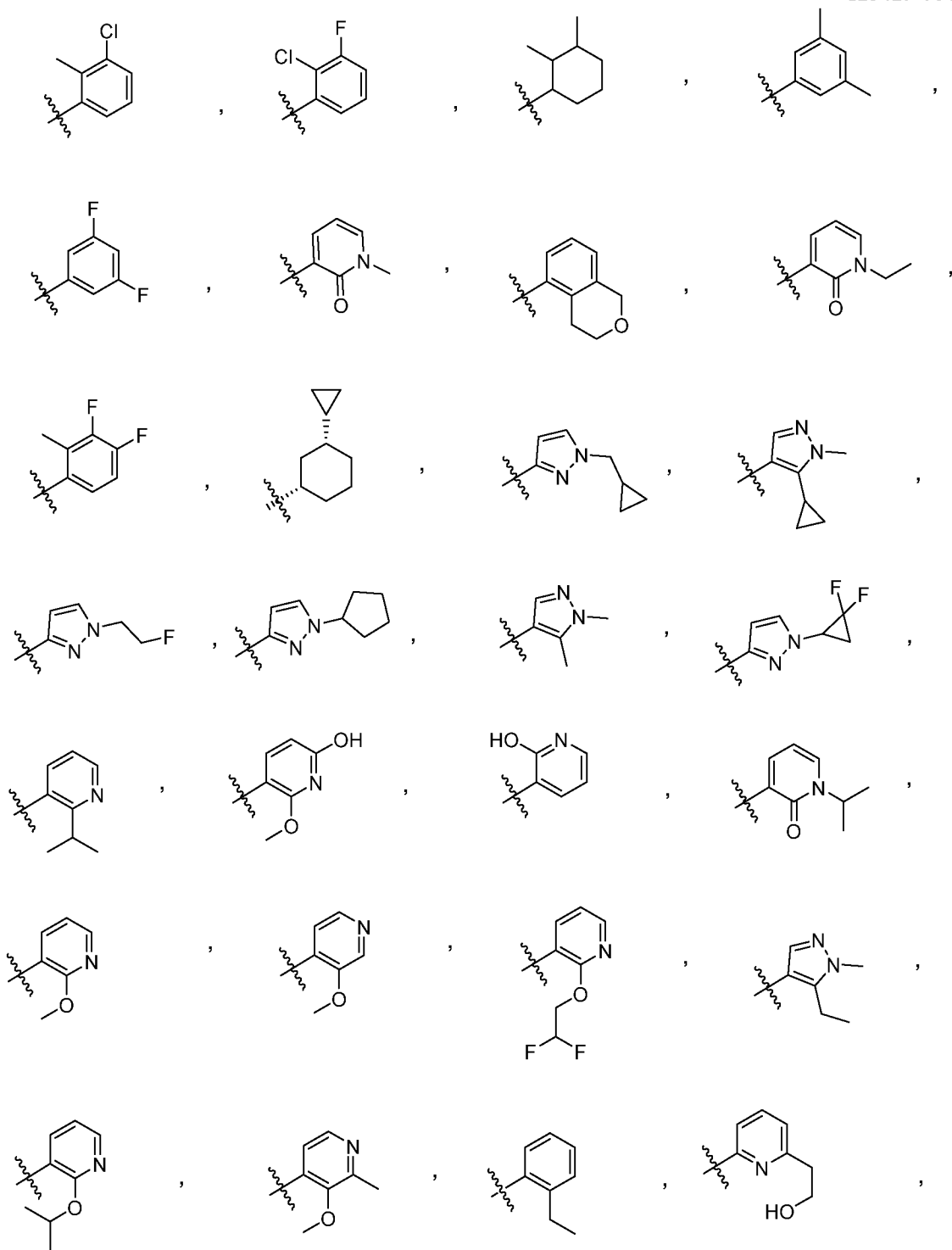


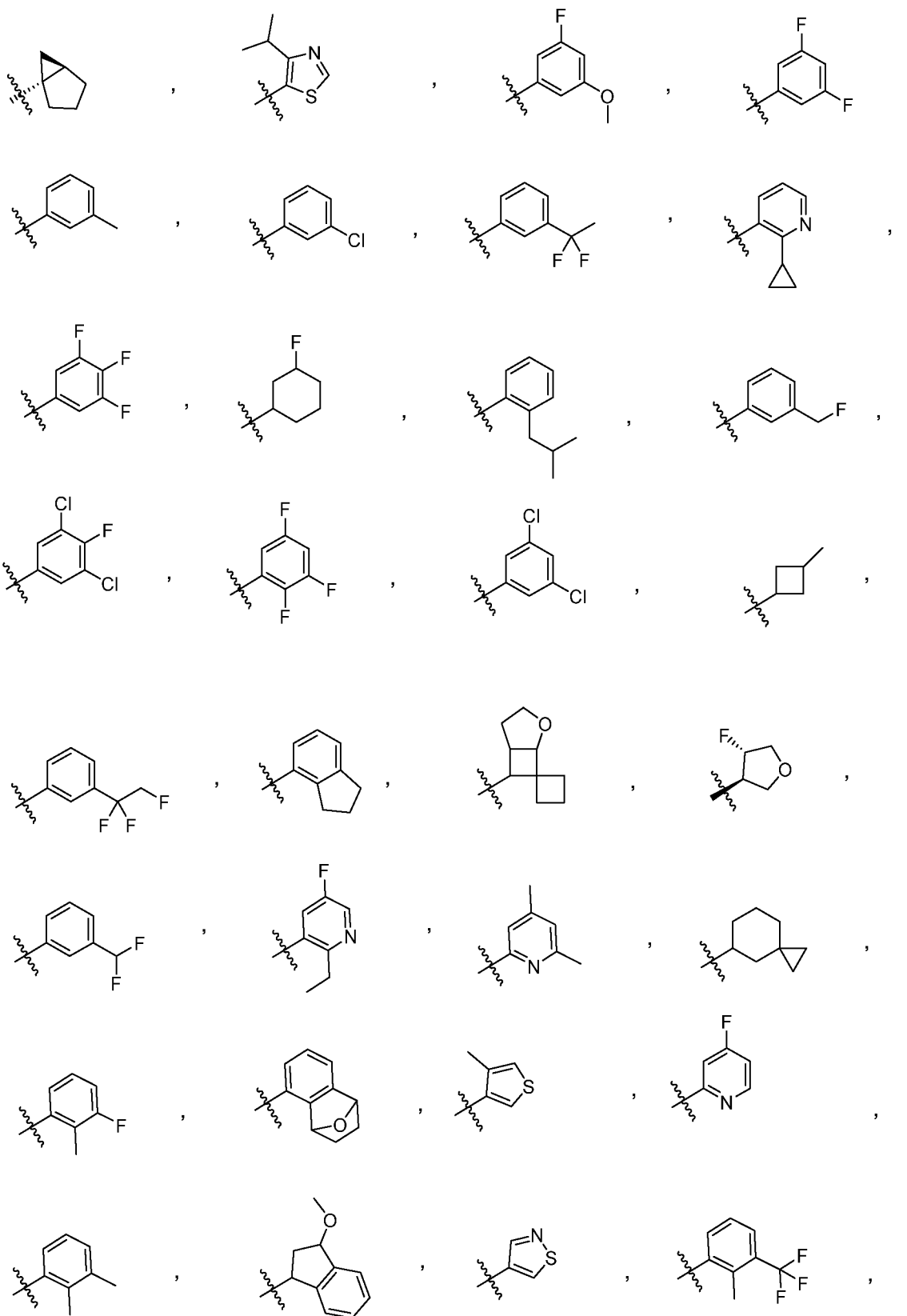


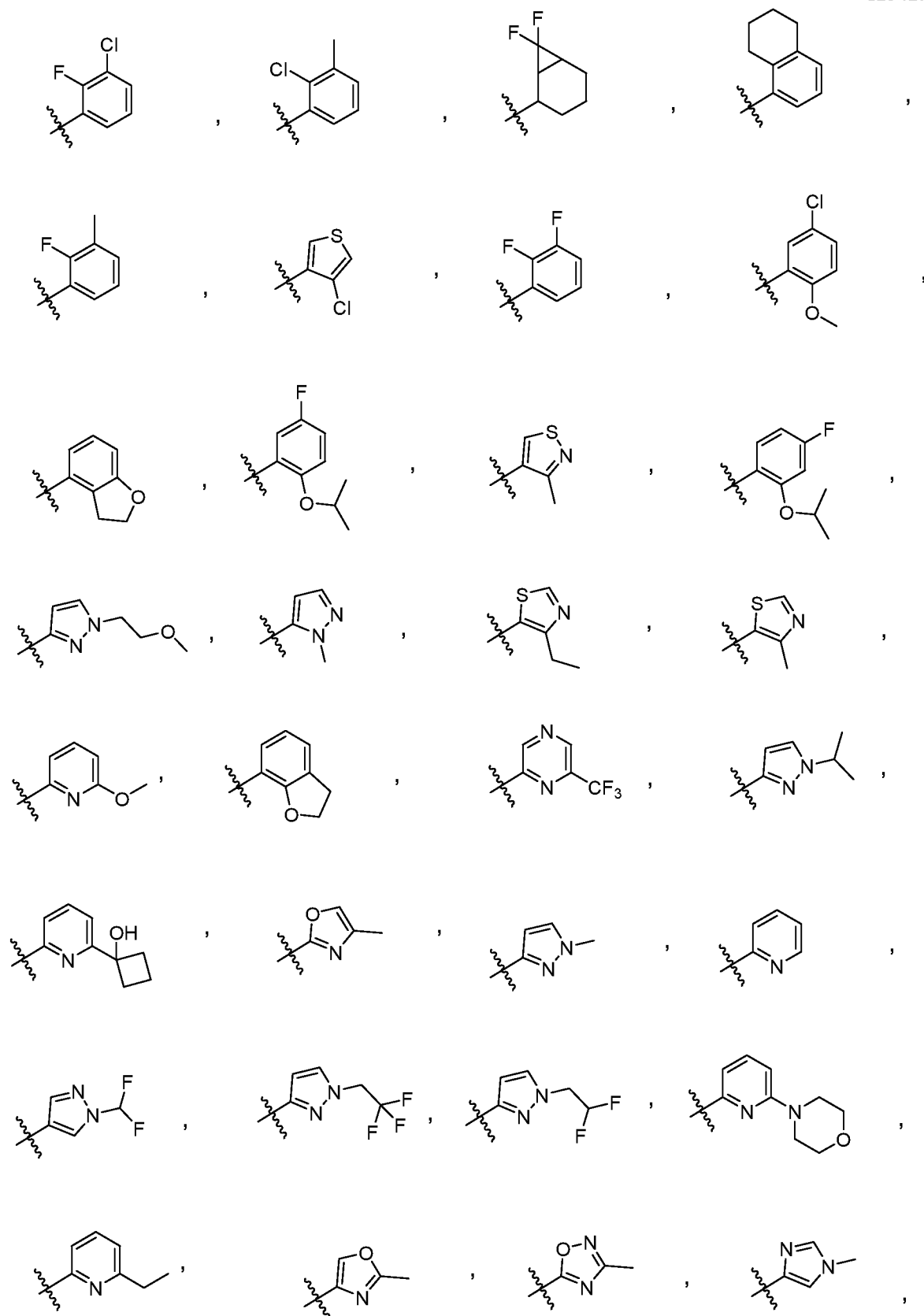
В одном варианте осуществления изобретения R^1 выбран из группы, состоящей из

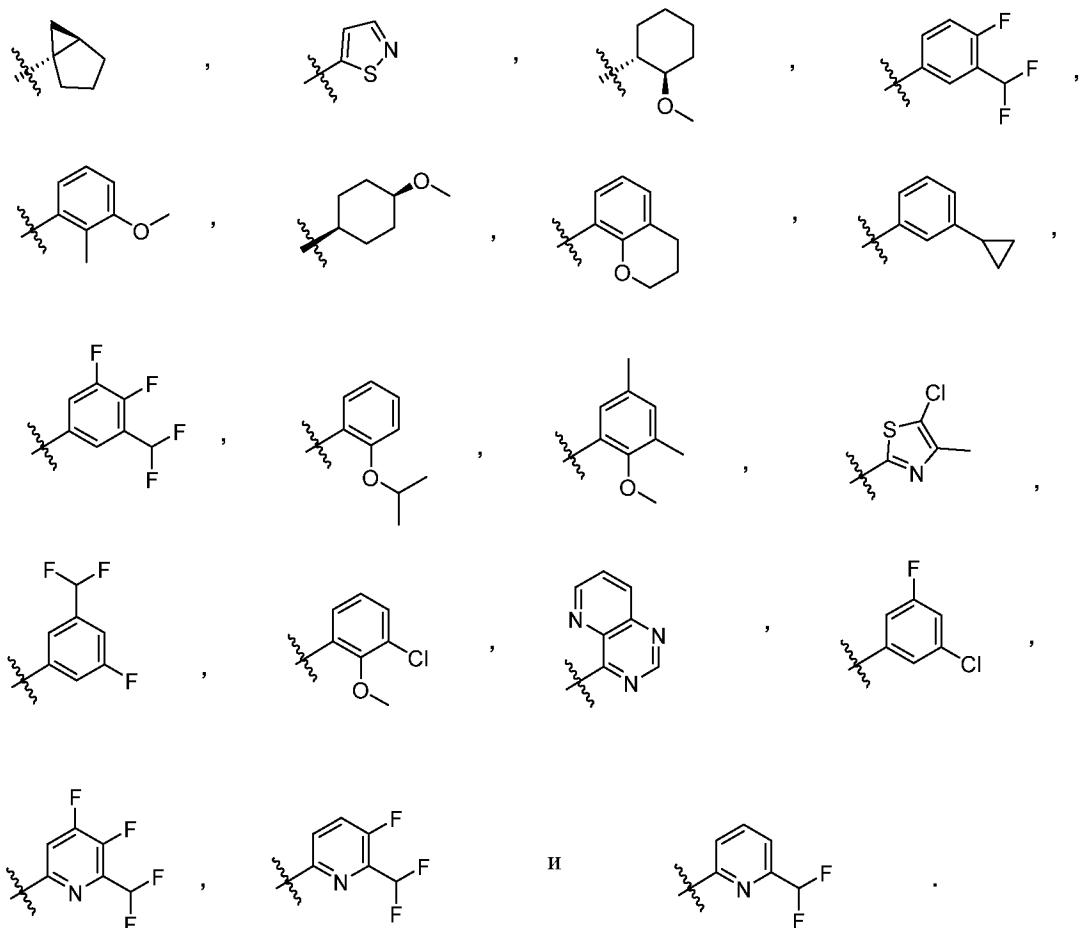


В одном варианте осуществления изобретения R³ выбран из группы, состоящей из

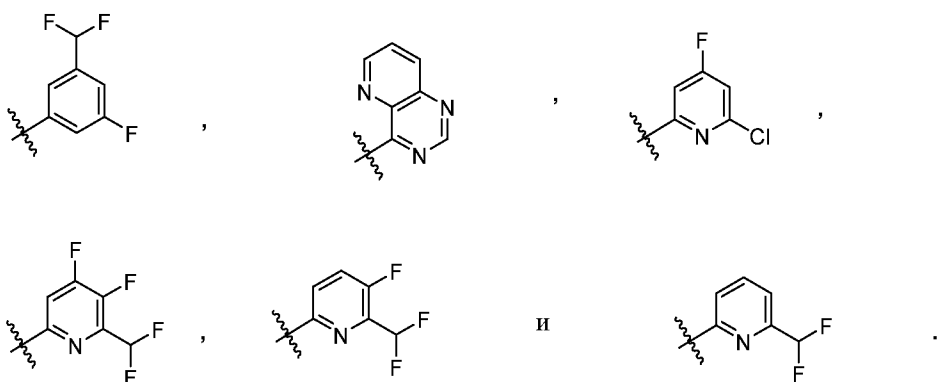




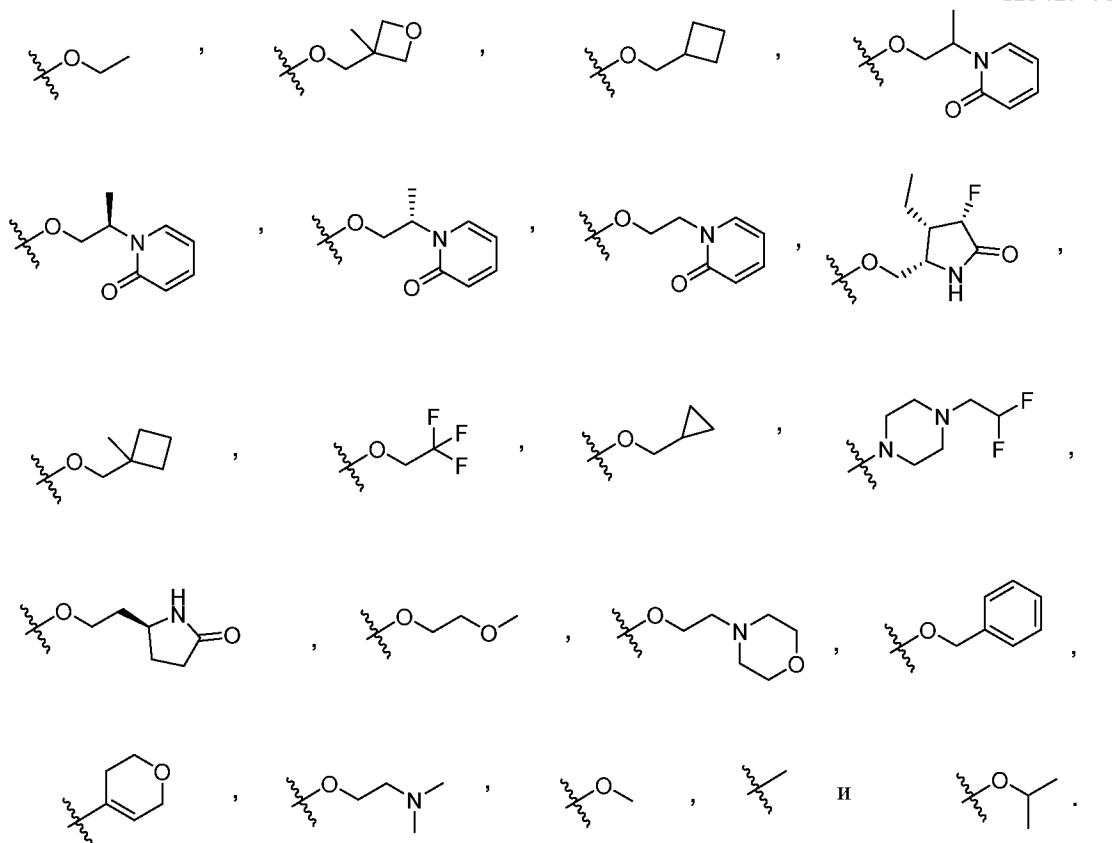




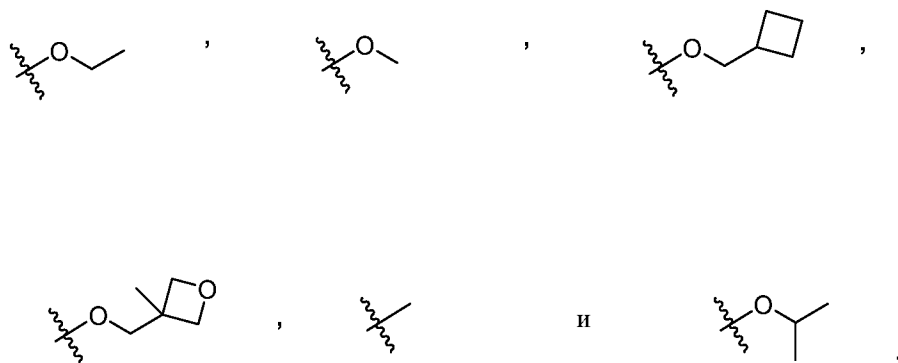
В одном варианте осуществления изобретения R³ выбран из группы, состоящей из



В одном варианте осуществления изобретения R⁵ выбран из группы, состоящей из



В одном варианте осуществления изобретения R⁵ выбран из группы, состоящей из



Один вариант осуществления изобретения включает способ снижения экспрессии или активности IRAK4 или иного воздействия на свойства и/или поведение полипептидов или полинуклеотидов IRAK4, включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом излечивая воспалительное заболевание у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретения воспалительное заболевание представляет собой заболевание легких или заболевание дыхательных путей.

В одном варианте осуществления изобретения заболевание легких и заболевание дыхательных путей выбрано из синдрома респираторного заболевания взрослых (ARDS), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), легочного фиброза, интерстициального заболевания легких, астмы, хронического кашля и аллергического ринита.

В одном варианте осуществления изобретения воспалительное заболевание выбрано из отторжения трансплантата, CD14-опосредованного сепсиса, не-CD14-опосредованного сепсиса, воспалительного заболевания кишечника, синдрома Бехчета, анкилозирующего спондилита, саркоидоза и подагры.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения аутоиммунного заболевания, рака, сердечно-сосудистого заболевания, заболевания центральной нервной системы, заболевания кожи, офтальмологического заболевания и состояния и заболевания костей у субъекта, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом излечивая аутоиммунное заболевание, рак, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание кожи, офтальмологическое заболевание и состояние и заболевание костей у субъекта.

В одном варианте осуществления изобретения аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, диабета, системного склероза и синдрома Шегрена.

В одном варианте осуществления изобретения аутоиммунное заболевание представляет собой диабет I типа.

В одном варианте осуществления изобретения рак выбран из макроглобулинемии Вальденстрема, солидных опухолей, рака кожи и лимфомы.

В одном варианте осуществления изобретения сердечно-сосудистые заболевания выбраны из инсульта и атеросклероза.

В одном варианте осуществления изобретения заболевание центральной нервной системы представляет собой нейродегенеративное заболевание.

В одном варианте осуществления изобретения заболевание кожи выбрано из сыпи, контактного дерматита, псориаза и атопического дерматита.

В одном варианте осуществления изобретения заболевание костей выбрано из остеопороза и остеоартрита.

В одном варианте осуществления изобретения воспалительное заболевание кишечника выбрано из болезни Крона и язвенного колита.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения ишемического фиброзного заболевания у субъекта, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом излечивая ишемическое фиброзное заболевание у субъекта. В одном варианте осуществления изобретения ишемическое фиброзное заболевание выбрано из инсульта, острого повреждения легких, острого повреждения почек, ишемического повреждения сердца, острого повреждения печени и ишемического повреждения скелетных мышц.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения фиброза после трансплантации органов, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения,

описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая фиброз после трансплантации органов у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения гипертонического или диабетического заболевания органов-мишеней, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая гипертоническое или диабетическое заболевание органов-мишеней у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения гипертонического заболевания почек, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая гипертоническое заболевание почек у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения идиопатического фиброза легких (IPF), при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая IPF у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения склеродермии или системного склероза, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, излечивая склеродермию или системный склероз у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения цирроза печени, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таким образом, излечивая цирроз печени у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения включает способ лечения фиброзных заболеваний, при которых присутствует повреждение ткани и/или воспаление, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, излечивая фиброзные заболевания, при которых присутствует повреждение ткани и/или воспаление у субъекта. Фиброзные заболевания включают, например, панкреатит, перитонит, ожоги, гломерулонефрит, осложнения, связанные с токсичностью лекарственного средства, и рубцевание после инфекций.

Рубцевание внутренних органов представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, которая является следствием субклинического повреждения органа в течение определенного периода времени или как следствие острого тяжелого повреждения или воспаления. Все органы могут быть затронуты рубцами, и в настоящее время существует несколько методов лечения, специально направленных на развитие рубцов. Все больше данных указывает на то, что рубцевание само по себе провоцирует дальнейшее снижение функции органов, воспаление и ишемию тканей. Это может быть непосредственно связано с отложением фиброзного матрикса, которое ухудшает функцию, такую как сократимость и расслабление сердца и сосудистой сети, или нарушение раздувания и дефляции легких, или увеличение пространства между микрососудом и жизненно важными клетками органа, которые лишены питательные вещества и нарушение нормальной архитектуры тканей. Однако недавние исследования показали, что миофибробласты сами по себе являются воспалительными клетками, производящими цитокины, хемокины и радикалы, способствующие повреждению; и миофибробласты появляются в

результате перехода от клеток, которые обычно питают и поддерживают микрососудистую сеть, известных как перicytes. Следствием данного перехода фенотипа является нестабильная микрососудистая сеть, которая приводит к aberrantному ангиогенезу или разрежению.

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения, профилактики и/или уменьшения рубцевания органов. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения, профилактики и/или уменьшения рубцевания в почках.

Предполагается, что настоящее описание, способы и композиции, описанные в данном документе, могут применяться в качестве антифиброзных или применяться для лечения, профилактики и/или уменьшения тяжести и повреждения от фиброза.

Дополнительно предполагается, что настоящее описание, способы и композиции, описанные в данном документе, могут применяться для лечения, профилактики и/или уменьшения тяжести и повреждения от фиброза.

Также предполагается, что настоящее описание, способы и композиции, описанные в данном документе, могут применяться в качестве противовоспалительного средства, применяемого для лечения воспаления.

Некоторые неограничивающие примеры органов включают: почки, сердце, легкие, желудок, печень, поджелудочную железу, гипоталамус, желудок, матку, мочевой пузырь, диафрагму, поджелудочную железу, кишечник, толстую кишку и так далее.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанное соединение вводят парентерально.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанное соединение вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно, перорально, в легкие, ректально, интратекально, местно или интраназально.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанное соединение вводят системно.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанный субъект является млекопитающим.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанный субъект является приматом.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеупомянутым способам, в которых указанный субъект является человеком.

Описанные в данном документе соединения и промежуточные соединения могут быть выделены и применяться как соединение само по себе. Альтернативно, когда присутствует фрагмент, который способен образовывать соль, соединение или промежуточное соединение можно выделить и применяться в качестве его соответствующей соли. Используемые здесь термины «соль» или «соли» относятся к соли присоединения кислоты или основания соединения по данному изобретению. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по данному изобретению и которые обычно не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать с кислотами и/или основаниями соли благодаря присутствию amino- и/или карбокси-групп или групп, им подобных.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например, ацетатная, аспартатная, бензоатная, безилатная, бромидная / гидробромидная, гидрокарбонатная / карбонатная, гидросульфатная / сульфатная, камфорсульфонатная, хлоридная / гидрохлоридная, хлортеофиллатная, цитратная, этандисульфатная, фумаратная, глюцепатная, глюконатная, глюкуронатная, гиппуратная, гидроидидная / иодидная, изетионатная, лактатная, лактобионатная, лаурилсульфатная, малатная, малеатная, малонатная, манделатная, мезилатная, метилсульфатная, нафтоатная, напсилатная, никотинатная, нитратная, октадеканонатная, олеатная, оксалатная, пальмитатная, памоатная, фосфатная / гидрофосфатная / дигидрофосфатная, полигалактуронатная, пропионатная, стеаратная, сукцинатная, сульфатная, сульфосалицилатная, тартратная, тозилатная и трифторацетатная соли.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из колонок с I по XII периодической таблицы. В определенных вариантах осуществления соли получены из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины; циклические амины; и основные ионообменные смолы и тому подобное. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Соли можно синтезировать обычными химическими методами из соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент. Как правило, такие соли могут быть получены путем введения в реакцию форм свободной кислоты данных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K или тому подобное) или путем введения в реакцию формы свободного основания данных соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе или в смеси их двух. Как правило, желательно использование неводных сред, таких как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, где это практически возможно. Списки дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20-е изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания (1985); и в «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, Вайнхайм, Германия, 2002 г.).

Изотопно-меченные соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые

описаны в прилагаемых примерах и способах получения, с использованием подходящих изотопно-меченных реагентов вместо неизотопно-меченных ранее использованных реагентов.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с данным изобретением включают те, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения по настоящему изобретению могут содержать хиральные центры и, как таковые, могут существовать в различных стереоизомерных формах. Используемый в данном документе термин «оптический изомер» или «стереоизомер» относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по настоящему изобретению. Понятно, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Следовательно, изобретение включает энантимеры, диастереомеры или рацематы соединения.

«Энантимеры» представляют собой пару стереоизомеров, зеркальные отображения которых не могут совмещаться друг с другом. Смесь 1:1 пары энантимеров представляет собой «рацемическую» смесь. Данный термин используется для обозначения рацемической смеси там, где это необходимо. При обозначении стереохимии для соединений по настоящему изобретения один стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначается с использованием традиционной системы RS (например, (1S,2S)); единичный стереоизомер с известной относительной конфигурацией, но неизвестной абсолютной конфигурацией, обозначен звездочками (например, (1R*,2R*)); и рацемат обозначен двумя буквами (например, (1RS, 2RS) как рацемическая смесь (1R,2R) и (1S,2S); (1RS,2SR) как рацемическая смесь (1R,2S) и (1S,2R)). «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия определяется в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия на каждом хиральном атоме углерода может быть указана с помощью R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (правовращающего или левовращающего), в которое они вращают плоско поляризованный свет на длине волны линии D натрия. В качестве альтернативы, разделенные соединения можно определить по соответствующим временам удерживания для соответствующих энантимеров / диастереомеров путем хиральной ВЭЖХ.

Определенные из описанных в данном документе соединений содержат один или более асимметричных центров или осей и, таким образом, могут давать энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-.

Если не указано иное, подразумевается, что соединения по настоящему изобретению включают все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S) -стереоизомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или могут быть разделены с использованием обычных методик (например, разделены на хиральных хроматографических колонках СФХ или ВЭЖХ, таких как CHIRALPAK^{RTM} и CHIRALCEL^{RTM}, доступных от DAICEL Corp, используя соответствующий растворитель или смесь растворителей для достижения хорошего разделения). Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E или Z конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил,

заместитель циклоалкила может иметь цис- или транс-конфигурацию. Подразумевается также, что включены все таутомерные формы.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ПОЛЕЗНОСТЬ

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению модулируют активность IRAK4 и могут быть пригодны для лечения неврологических, нейродегенеративных и других дополнительных заболеваний.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, расстройства или состояния, связанного с модуляцией IRAK4 у субъекта, который включает введение субъекту соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения состояния, заболевания или нарушения, вызванного дефицитом активности IRAK4, причем способ включает введение субъекту композиции, содержащей соединение формулы (I') или (I), предпочтительно млекопитающему, нуждающемуся в лечении.

Согласно данному изобретению «эффективная доза» или «эффективное количество» соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, эффективное для лечения или уменьшения тяжести одного или более заболеваний, расстройств или состояний, указанных выше.

Соединения и композиции согласно способам по настоящему изобретению можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективных для лечения или уменьшения тяжести одного или более заболеваний, нарушений или состояний, указанных выше.

Соединения по настоящему изобретению обычно применяют в виде фармацевтической композиции (например, соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель). Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает общепризнанные безопасные (GRAS) растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты), изотонические агенты, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, буферные агенты (например, малеиновая кислота, винная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, уксусные кислоты, гидрокарбонат натрия, фосфат натрия и т. п.) и т. п. и их комбинации, как известно специалистам в данной области (см. пример, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд. Mack Printing Company, 1990, стр. 1289-1329). За исключением случаев, когда любой традиционный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических или фармацевтических композициях. Для целей данного изобретения сольваты и гидраты считаются фармацевтическими композициями, содержащими соединение по настоящему изобретению и растворитель (т. е. сольват) или воду (т. е. гидрат).

Составы могут быть приготовлены с использованием обычных процедур растворения и смешивания. Например, основную массу лекарственного вещества (т. е. соединение по настоящему изобретению или стабилизированную форму соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом)) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или более вспомогательных веществ, описанных выше. Соединение по настоящему изобретению обычно составляют в фармацевтических лекарственных формах с получением легко контролируемой дозировки лекарственного средства и с получением пациентом элегантного и легко обрабатываемого продукта.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для дистрибуции включает контейнер, в котором помещен фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области и включают в себя такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т. п. Контейнер может также включать защищенную от взлома сборку для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере нанесена этикетка с описанием содержимого контейнера. Этикетка может также включать соответствующие предупреждения.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, обычно составляется для использования в виде суппозитория для парентерального или перорального введения или альтернативных суппозитория.

Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению для перорального применения могут быть изготовлены в твердой форме (включая, без ограничения, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, без ограничения, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции можно подвергать обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать обычные инертные разбавители, смазывающие агенты или буферные агенты, а также адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы и т. д.

Обычно фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с

а) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазывающими веществами, например диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; также для таблеток

с) связующими, например силикатом магния-алюминия, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; при желании

д) разрыхлителями, например крахмалом, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями; и/или

е) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

Таблетки могут иметь пленочное или энтеросолюбильное покрытие в соответствии со способами, известными в данной области.

Подходящие композиции для перорального введения включают соединение по данному изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, готовят любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов в порядке с получением фармацевтически изящных и аппетитных препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для производства

таблеток. Данные эксципиенты представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не имеют покрытия или покрывают известными методами, чтобы замедлить распад и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для замедления времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Композиции для парентерального применения (например, препараты для внутривенного (в/в) введения) представляют собой водные изотонические растворы или суспензии. Композиции для парентерального применения могут быть стерилизованными и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Композиции обычно готовят в соответствии с обычными методами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и содержат около 0,1-75% или содержат около 1-50% активного ингредиента.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтическая композиция для применения субъекту (например, человеку) обычно вводят перорально или парентерально в терапевтической дозе, меньшей или равной около 100 мг/кг, 75 мг/кг, 50 мг/кг, 25 мг/кг, 10 мг/кг, 7,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 1,0 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,01 мг/кг, но предпочтительно не менее чем около 0,0001 мг/кг. При внутривенном введении посредством инфузии дозировка может зависеть от скорости инфузии, с которой вводится внутривенный состав. В общем, терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, расстройства или заболевания или их тяжести, подлежащих лечению. Средний врач, фармацевт, клиницист или ветеринар может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для профилактики, лечения или подавления развития расстройства или заболевания.

Вышеупомянутые дозовые свойства продемонстрированы в тестах *in vitro* и *in vivo* с использованием преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян, или изолированных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, парентерально, предпочтительно внутривенно, например, в виде суспензии или в водном растворе. Дозировка *in vitro* может варьироваться от около 10^{-3} молярной и 10^{-9} молярной концентраций.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами при лечении различных состояний или болезненных состояний. Соединение (я)

по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство (а) можно вводить одновременно (либо в одной и той же лекарственной форме, либо в отдельных лекарственных формах) или последовательно.

Два или более соединения можно вводить одновременно, одновременно или последовательно. Кроме того, одновременное введение можно проводить путем смешивания соединений перед введением или путем введения соединений в один и тот же момент времени, но в разные анатомические участки, или с использованием разных путей введения.

Фразы «одновременное введение», «совместное введение», «одновременное введение» и «введены одновременно» означают, что соединения вводят в комбинации.

Настоящее изобретение включает использование комбинации соединения-ингибитора IRAK, как предусмотрено в соединении формулы (I), и одного или более дополнительных фармацевтически активных агентов. Если вводится комбинация активных агентов, то они могут вводиться последовательно или одновременно, в отдельных лекарственных формах или объединяться в единую лекарственную форму. Соответственно, настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие количество: (а) первого агента, содержащего соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль соединения; (b) второго фармацевтически активного агента; и (с) фармацевтически приемлемого носителя, несущей среды или разбавителя.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Под «вводимым в комбинации» или «комбинированной терапией» подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно млекопитающему, подвергающемуся лечению. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно точно по времени, для получения желаемого терапевтического эффекта. Таким образом, описанные в данном документе способы профилактики и лечения включают использование комбинированных агентов.

Комбинированные агенты вводят млекопитающему, включая человека, в терапевтически эффективном количестве. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении млекопитающему отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом эффективно для лечения желаемого заболевания/состояния, например воспалительного состояния, такого как системная красная волчанка. См. также, T. Koutsokeras and T. Healy, Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(3), 173-174, для терапевтических средств, используемых при лечении волчанки.

В частности, предполагается, что соединения по данному изобретению можно вводить со следующими терапевтическими агентами: Примеры агентов, с которыми также можно комбинировать комбинации по настоящему изобретению, включая, без ограничения: лечение болезни Альцгеймера, такое как Aricept® и Exelon®; лечение ВИЧ, такое как ритонавир; лечение болезни Паркинсона, такое как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромскриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (MS), такие как Tecfidera® и бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), Copaxone®, и митоксантрон; лечение астмы, такое как альбутерол и Singulair®; агенты для лечения шизофрении, такие как zipрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы T F, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин;

иммуномодуляторы и иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолятмофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы МАО, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические средства; агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения заболеваний крови, такие как кортикостероиды, противолейкемические агенты и факторы роста; агенты, которые продлевают или улучшают фармакокинетику, такие как ингибиторы цитохрома Р450 (т. е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы СYP3 A4 (например, кетоканозол и ритонавир) и агенты для лечения иммунодефицитных расстройств, такие как гамма-глобулин.

В определенных вариантах осуществления комбинированные терапии по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую композицию вводят в сочетании с моноклональным антителом или терапевтическим препаратом миРНК.

Эти дополнительные агенты можно вводить отдельно от предусмотренной комбинированной терапии, как часть режима множественного дозирования. Альтернативно, эти агенты могут быть частью единой лекарственной формы, смешанной вместе с соединением по настоящему изобретению в единой композиции. При введении как часть режима множественной дозировки два активных агента можно вводить одновременно, последовательно или в течение определенного периода времени друг от друга, обычно в пределах пяти часов друг от друга.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Используемые в данном документе термины «пациент», «субъект» или «индивидуум» используются взаимозаменяемо и относятся либо к человеку. Данный термин включает в себя млекопитающих, таких как люди. Обычно животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъект является приматом. Предпочтительно субъектом является человек.

Используемые в данном документе термины «ингибировать», «ингибирование» или «ингибирующий» относится к уменьшению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства, или заболевания, или к значительному снижению базовой активности биологической активности или процесса.

Используемый в данном документе термины «лечить», «лечащий» или «лечение» любого заболевания или расстройства относится к ведению пациента и уходу за ним с целью борьбы с этим заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединения по настоящему изобретению для предотвращения появления симптомов или осложнений, облегчения симптомов или осложнений или устранения заболевания, состояния или расстройства.

Используемый в данном документе термин «инсульт» имеет значение, обычно принимаемое в данной области техники. Этот термин может широко относиться к развитию неврологических нарушений, связанных

с нарушением кровотока, независимо от причины. Возможные причины включают, помимо прочего, тромбоз, кровотечение и эмболию. Термин «ишемический инсульт» более конкретно относится к типу инсульта, который имеет ограниченную степень и вызван блокировкой кровотока.

При использовании в данном документе субъект «нуждается» в лечении, если такой субъект получит биологический, медицинский благоприятный эффект или улучшение качества жизни от такого лечения (предпочтительно, человек).

Используемый в данном документе термин «совместное введение» относится к присутствию двух активных агентов в крови индивидуума. Совместно вводимые активные агенты могут доставляться одновременно или последовательно.

Термин «комбинированная терапия» или «в сочетании с» или «фармацевтическая комбинация» относится к введению двух или более терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или расстройства, описанного в настоящем раскрытии. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов. Альтернативно такое введение включает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разбавлены до желаемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также включает использование каждого типа терапевтического агента, вводимого до, одновременно или последовательно друг с другом без каких-либо конкретных временных ограничений. В каждом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или расстройств, описанных в данном документе.

Используемая в данном документе фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем случае термин «необязательно замещенный» относится к замещению водородных радикалов в заданной структуре радикалом указанного заместителя. Конкретные заместители описаны в определениях и в описании соединений и их примеров. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь заместитель в каждой замещаемой позиции группы, а когда существует возможность замещения более одной позиции в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждой позиции.

Используемый в данном документе термин «C₁₋₅алкил» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, имеющему 1–5 атомов углерода. Термины «C₁₋₄алкил», «C₁₋₃алкил» и «C₁₋₂алкил» должны толковаться соответственно. Типичные примеры «C₁₋₅алкил» включают в себя, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил и неопентил. Аналогично, алкильная часть (т. е. алкильная часть) алкокси имеет то же определение, что и выше. Когда обозначено как «необязательно замещенный», алкановый радикал или алкильный фрагмент может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями (обычно от одного до трех заместителей, за исключением случаев галогеновых заместителей, таких как перхлор- или перфторалкил). «Галогензамещенный алкил» относится к алкильной группе, имеющей по меньшей мере одно галогеновое замещение.

Используемый в данном документе термин «C₁₋₄ алкокси» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному алкильному фрагменту, присоединенному через кислородный мостик

(т. е. --О-- C_{1-4} алкильная группа, где C_{1-4} алкил является таким, как определено в данном документе). Репрезентативные примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси и тому подобные. Предпочтительно алкокси-группы содержат около 1–4 атомов углерода, более предпочтительно около 1–2 атома углерода. Термин « C_{1-2} алкокси» следует толковать соответствующим образом.

Используемый в данном документе термин « C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил» относится к C_{1-4} алкильной группе, как определено в данном документе, в которой, по меньшей мере, один из атомов водорода заменен на C_{1-4} алкокси. C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкильная группа связана через остальную часть молекулы, описанную в данном документе, через алкильную группу.

«Галоген» может означать фтор, хлор, бром или иод (предпочтительными галогенами в качестве заместителей являются фтор и хлор).

Используемый в данном документе термин «галоген-замещенный - C_{1-4} алкил» или «галоген- C_{1-4} алкил» относится к C_{1-4} алкильной группе, как определено в данном документе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена. Галоген- C_{1-4} алкильная группа может представлять собой моногалоген- C_{1-4} алкил, дигалоген- C_{1-4} алкил или полигалоген- C_{1-4} алкил, включая пергалоген- C_{1-4} алкил. Моногалоген- C_{1-4} алкил может иметь один иод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалоген- C_{1-4} алкильная и полигалоген- C_{1-4} алкильная группы могут иметь два или более одинаковых атома галогена или комбинацию разных групп галогена в алкиле. Типично полигалоген- C_{1-4} алкильная группа содержит до 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 галогеновых группы. Неограничивающие примеры галоген- C_{1-4} алкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил и дихлорэтил. Группа пергалоген- C_{1-4} алкила относится к C_{1-4} алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Используемый в данном документе термин «галоген-замещенный- C_{1-4} алкокси» или «галоген- C_{1-4} алкокси» относится к C_{1-4} алкоксигруппе, как определено здесь выше, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена. Неограничивающие примеры галоген-замещенного- C_{1-4} алкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси, дифторхлорметокси, дихлорфторметокси, дифторэтокси, дифторпропокси, дихлорэтокси и дихлорпропокси и т. п.

Используемый здесь термин «гидроксил» или «гидрокси» относится к группе -ОН.

Используемый в данном документе термин «гидрокси-замещенный- C_{1-4} алкил» относится к C_{1-4} алкильная группа, как определено в данном документе, причем по меньшей мере один из атомов водорода заменен гидроксильной группой. Гидрокси-замещенная- C_{1-4} алкильная группа может представлять собой моногидрокси- C_{1-4} алкил, дигидрокси- C_{1-4} алкил или полигидрокси- C_{1-4} алкил, включая пергидрокси- C_{1-4} алкил. Моногидрокси- C_{1-4} алкил может иметь одну гидроксильную группу в алкильной группе. Дигидрокси- C_{1-4} алкильная и полигидрокси- C_{1-4} алкильная группы могут иметь две или более одинаковых гидроксильных групп или комбинацию различных гидроксильных групп в алкиле. Обычно группа полигидрокси- C_{1-4} алкил содержит до 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 гидрокси-группы. Неограничивающие примеры гидрокси замещенного- C_{1-4} алкила включают гидрокси-метил, дигидрокси-метил, пентагидрокси-этил, дигидроксиэтил и дигидроксипропил. Группа пергидрокси- C_{1-4} алкила относится к C_{1-4} алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены гидроксильными группами.

Термин «оксо» (= O) относится к атому кислорода, соединенному с атомом углерода или серы двойной связью. Примеры включают карбонильную, сульфинильную или сульфонильную группы ($--C(O)--$, $-S(O)--$ или $--S(O)_2--$), такие как кетон, альдегид или часть группы кислоты, сложного эфира, амида, лактона или лактама и т. п.

Термин «арил или C_{6-10} арил» относится к 6-10-членным ароматическим карбоциклическим фрагментам, имеющим одинарную (например, фенил) или конденсированную кольцевую систему (например, нафталин). Типичной арильной группой является фенильная группа.

Термин «полностью или частично насыщенное карбоциклическое кольцо» относится к неароматическому углеводородному кольцу, которое является частично или полностью насыщенным и может существовать как одиночное кольцо, бициклическое кольцо (включая конденсированные, спиральные или мостиковые карбоциклические кольца) или спиральное кольцо. Если не указано иное, карбоциклическое кольцо обычно содержит от 4 до 7 членов кольца.

Термин « C_{3-6} циклоалкил» относится к карбоциклическому кольцу, которое полностью насыщено (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил).

Термин «4–7-членный гетероцикл» или « C_{4-7} гетероцикл» относится к полностью насыщенному моноциклическому кольцу, которое имеет 4–7 кольцевых атомов, которое содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Типичная группа « C_{4-7} гетероцикл» включает оксетанил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-диоксоланил, пиперазинил, пиперидинил, 1,3-диоксоланил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, оксатиоланил, дитиоланил, 1,3-диоксанил, 1,3-дитианил, оксатианил, тиоморфолинил, тиоморфолинил 1,1-диоксид, тетрагидро-тиопиран 1,1-диоксид, 1,4-дiazепанил. В некоторых вариантах осуществления группа « C_{4-7} гетероцикл» содержит по меньшей мере один кольцевой атом кислорода. В некоторых вариантах осуществления « C_{4-7} гетероциклическая» группа выбрана из оксетанила, тетрагидрофуранила, 1,4-диоксанила и тетрагидропиранила.

Термин «полностью или частично насыщенный гетероцикл» или «полностью или частично насыщенный 4–7-членный гетероцикл» относится к неароматическому кольцу, которое является частично или полностью насыщенным и может существовать в виде одного кольца, бициклического кольца (включая конденсированные гетероциклические кольца) или спирального кольца. Если не указано иное, гетероциклическое кольцо обычно представляет собой 4–7-членное кольцо, содержащее 1–3 гетероатомов (предпочтительно 1, 2 или 3 гетероатома), независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Частично насыщенное гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом (например, 2,3-дигидробензофуранилом, индолинилом (или 2,3-дигидроиндолилом), 2,3-дигидробензотиофенилом, 2,3-дигидробензотиазолилом, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинилом, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинилом, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-b]пиризанилом).

Используемый здесь термин «спиральная» или «спиро 5-10-членная гетеробициклическая кольцевая система» означает двухкольцевую систему, в которой оба кольца имеют один общий атом. Примеры спиральный колец включают оксаспиро[2.4]гептанил, 5-оксаспиро[2.4]гептанил, 4-оксаспиро[2.4]гептан, 4-оксаспиро[2,5]октанил, 6-оксаспиро[2,5]октанил, оксаспиро[2,5]октанил, оксаспиро[3,4]октанил, оксаспиро[бицикло[2.1.1]гексан-2,3'-оксетан]-1-ил, оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан]-7-ил, 2,6-дiazаспиро[3,3]гептанил, -окса-6-азаспиро[3,3]гептан, 2,2,6-дiazаспиро[3,3]гептан, 3-

азаспиро[5,5]ундеканил, 3,9-дiazаспиро[5,5]ундеканил, 7-азаспиро[3,5]нонан, 2,6-дiazаспиро[3,4]октан, 8-азаспиро[4,5]декан, 1,6-дiazаспиро[3,3]гептан, 5-азаспиро[2,5]октан, 4,7-дiazаспиро[2,5]октан, 5-окса-2-азаспиро[3,4]октан, 6-окса-1-азаспиро[3,3]гептан, 3-азаспиро[5,5]ундеканил, 3,9-дiazаспиро[5,5]ундеканил, и тому подобное.

В контексте данного документа термин «спиро 3-8-членный циклоалкил» означает двухкольцевую систему, в которой оба кольца имеют один общий атом углерода. Примеры спиро 3-8-членных циклоалкильных колец включают спиро[2.5]октан, спиро[2.3]гексан, спиро[2.4]гептан, спиро[3.4]октан и т. п.

Частично насыщенные или полностью насыщенные гетероциклические кольца включают группы, такие как эпокси, азиридирил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, дигидропиридинил, пирролидинил, имидазолинил, 1Н-дигидроимидазолил, гексагидропиримидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолидинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, оксазинил, морфолино, тиоморфолино, тетрагидротисенил, тетрагидротисенил-1,1-диоксид, оксазолидинил, тиазолидинил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан и т. п.

Термин «конденсированный гетероцикл», или «7–10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система», или «5-10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система» относится к двум кольцевым системам, имеющим два соседних кольцевых атома, и по меньшей мере один из кольцевых систем содержит кольцевой атом, который представляет собой гетероатом, выбранный из О, N и S. Примеры конденсированных гетероциклов включают полностью или частично насыщенные группы, такие как 1,3-дигидроизобензофуран, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин, пиразоло[1,5-а]пиримидин, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин, 2-оксабицикло[2.1.0]пентан, индолин-2-он, 2,3-дигидробензофуран, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин, 3,4-дигидрохиолин-2(1Н)-он, хроман, изохроман, 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол, октагидропирроло[1,2-а]пиразин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин, 3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан, 1Н-пиразол, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан или 3-азабицикло[3.1.0]гексан. Частично насыщенное гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом (например, 2,3-дигидробензофуранилом, индолинилом (или 2,3-дигидроиндолилом), 2,3-дигидробензотиофенилом, 2,3-дигидробензотиазолилом, 1,2,3,4-тетрагидрохиолинилом, 1,2,3,4-тетрагидроизохиолинилом, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-б]пиризанилом, 6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-б][1,3]оксазином и т.п. В некоторых вариантах осуществления «7–10-членная конденсированная гетеробициклическая кольцевая система» представляет собой 9–10-членный бициклический гетероарил, такой как пиразоло[1,5-а]пиримидин, пиразоло[1,5-а]пиридин, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, изотиазоло[4,3-б]пиридин, пирроло[1,2-а]пиримидин, пиридо[3,2-д]пиримидин, имидазо[1,2-б]пиридазин, тиено[2,3-б]пиразин, 1Н-бензо[d]имидазол, бензо[d]тиазол, 1,6-нафтиридин и 1,5-нафтиридин.

Используемый в данном документе термин «7–10-членная конденсированная бициклическая кольцевая система» относится к 7–10-членному карбоциклическому фрагменту, связанному с двумя несмежными кольцевыми атомами карбоцикла (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, (1S,5R)-1-метилбицикло[3.1.0]гексан, бицикло[3.1.0]гексан, бицикло[4.1.0]гептан и 2,3-дигидро-1Н-инден.

Используемый здесь термин «мостиковое карбоциклическое кольцо» относится к 5-10-членному циклическому фрагменту, связанному с двумя несмежными кольцевыми атомами карбоцикла (например, бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.1]гептан и бицикло[3.2.1]октан).

Используемый в данном документе термин «мостиковое гетероциклическое кольцо» относится к 5-10-членному гетеробициклическому фрагменту, связанному с двумя несмежными кольцевыми атомами гетероцикл, содержащему по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в пределах 5-10-членной циклической кольцевой системы. Примеры «мостиковое гетероциклическое кольцо» включает, но не ограничивается ими, 2-оксабицикло[2.1.1]гексан, 3-оксабицикло[4.1.0]гептан, 2-оксабицикло[2.2.1]гептан, 2-оксабицикло[2.2.2]октан, 8-оксабицикло[3.2.1]октан и 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан.

Термин «гетероарил» относится к ароматическим группам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в 5–6-членной ароматической кольцевой системе (например, пирролил, пиридил, пиразолил, тиенил, фуранил, оксазолил, имидазолил, тетразолил, триазинил, пиримидил, пиризанил, тиазолил и т. п.) в пределах 9–10-членной ароматической кольцевой системы (например, индолила, индазолила, бензофуранила, хиноксалинила и тому подобного).

Термин «5–6-членный гетероарил» или «C₅₋₆ гетероарил» относится к ароматическим группам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в 5–6-членной моноциклической ароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил выбран из пирролила, пиридила, пиразолила, тиенила, фуранила, оксазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, имидазолила, тетразолила, триазинила, пиримидила, пиризанила и тиазолила. В некоторых вариантах осуществления 5–6-членный гетероарил выбран из пиридинила, пиримидинила, 2Н-1,2,3-триазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, пиразолила и тиенила.

Термин «9–10-членный гетероарил» или «C₉₋₁₀ гетероарил» относится к ароматическим группам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в пределах 9–10-членной конденсированной ароматической кольцевой системы. В некоторых вариантах осуществления «9–10-членный гетероарил» выбран из индолила, индазолила, бензофуранила, хиноксалинила, пиразоло[1,5-а]пиридинила, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинила, изотиазоло[4,3-б]пиридинила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, пиридо[3,2-д]пиримидинила, имидазо[1,2-б]пиридазинила, тиено[2,3-б]пиризанила, 1Н-бензо[д]имидазолила, бензо[д]тиазолила, 1,6-нафтиридинила и 1,5-нафтиридинила. В некоторых вариантах осуществления «9–10-членный гетероарил» выбран из пиразоло[1,5-а]пиридинила, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинила, изотиазоло[4,3-б]пиридинила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, пиридо[3,2-д]пиримидинила, имидазо[1,2-б]пиридазинила, тиено[2,3-б]пиризанила, 1Н-бензо[д]имидазолила, бензо[д]тиазолила, 1,6-нафтиридинила, 1,5-нафтиридинила и 2Н-индазолила.

Фраза «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество, композиция или форма дозировки должны быть химически и/или токсикологически совместимыми с другими ингредиентами, составляющими препарат, и/или млекопитающим, которое ими лечат.

Если не указано иное, термин «соединения по настоящему изобретению» относится к соединениям формулы (I') или (I), а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам, соединениям, меченным изотопами (включая замещения дейтерием) и сформированные по своей природе фрагменты (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты). Когда присутствует фрагмент, который способен образовывать соль, тогда также включаются соли, в частности фармацевтически приемлемые соли.

Используемый в данном документе термин термины в единственном числе и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или иллюстративных примеров формулировок (например, «таких как»), предложенных в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения данного изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, заявленного иным образом.

В одном варианте осуществления предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет один стереоцентр, а стереоизомер находится в конфигурации R.

В одном варианте осуществления предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет один стереоцентр, а стереоизомер находится в конфигурации S.

В одном варианте осуществления предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет два стереоцентра, а стереоизомер находится в конфигурации R R.

В одном варианте осуществления предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет два стереоцентра, а стереоизомер находится в конфигурации R S.

В одном варианте осуществления предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет два стереоцентра, а стереоизомер находится в конфигурации S R.

В одном варианте осуществления предложено соединение из примеров в виде выделенного стереоизомера, причем соединение имеет два стереоцентра, а стереоизомер находится в конфигурации S S.

В одном варианте осуществления предложено соединение примеров, причем соединение имеет один или два стереоцентра, в виде рацемической смеси.

Также возможно, что промежуточные соединения и соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы входят в объем данного изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам разной энергии, которые взаимно превращаются через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения посредством миграции протона, такой как кето-енольная и имин-енаминовая изомеризация. Конкретным примером таутомера с подвижным протоном является фрагмент имидазола, в котором протон может мигрировать между двумя кольцевыми атомами азота. Валентные таутомеры включают взаимопревращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в свободной форме. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в форме соли. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в форме соли присоединения кислоты. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в форме фармацевтически приемлемой соли. В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I') или (I) как определено в данном документе, в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к любому из соединений примеров в свободной форме. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к любому из соединений примеров в форме соли. В еще одном варианте осуществления изобретение относится

к любому из соединений примеров в форме соли присоединения кислоты. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к любому из соединений примеров в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к любому из соединений примеров в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, включая их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или намеренно образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая его фармацевтически приемлемые соли) с одной или более молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя обычно используются в фармацевтике, которые, как известно, безвредны для реципиента, например вода, этанол и т. п. Термин «гидрат» относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения по данному изобретению, то есть соединения формулы (I') или (I), которые содержат группы, способные действовать как доноры и/или акцепторы для водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими образующими сокристаллы. Эти сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I') или (I) известными способами образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную возгонку, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I') или (I) с формироваателем сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение образованных при этом сокристаллов. Подходящие со-кристаллообразователи включают те, что описаны в WO 2004/078163. Следовательно, изобретение также предлагает сокристаллы, содержащие соединение формулы (I') или (I).

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по замыслу образовывать полиморфы.

Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать способами синтеза, которые включают процессы, аналогичные тем, которые хорошо известны в области химии, особенно в свете описания, содержащегося в данном документе. Исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich, или их легко получить с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области (например, полученных способами, обычно описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1–19, Wiley, Нью-Йорк (1967-1999 изд.), или *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Берлин, включая приложения (также доступно через онлайн-базу данных Beilstein)).

Дальнейшее необязательное восстановление, окисление или другая функционализация соединений формулы (I) может быть проведена в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области. В рамках этого текста только легко удаляемая группа, которая не является составной частью конкретного желаемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначается как «защитная группа», если контекст не указывает иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их расщепления описаны, например, в стандартных справочных работах, таких как J. F. W. McOmie, *"Protective Groups in Organic Chemistry"*, Plenum Press, Лондон и Нью-Йорк 1973, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, третье издание, Wiley, Нью-Йорк 1999, в *"The Peptides"*; том 3 (издатели: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, Лондон и Нью-

Йорк 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4-е издание, том 15/L, Georg Thieme Verlag, Штутгарт 1974, и в H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Вайнхайм, Дирфилд-Бич и Базель 1982. Особенностью защитных групп является то, что они могут быть легко удалены (т. е. без возникновения нежелательных вторичных реакций), например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или, альтернативно, в физиологических условиях (например, путем ферментативного расщепления).

Соли соединений по настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере одну солеобразующую группу, могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Например, соли присоединения кислот соединений по настоящему изобретению получают обычным способом, например обработкой соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Соли можно превратить в свободные соединения способами, известными специалистам в данной области. Соли присоединения кислот можно превратить, например, обработкой подходящим основным агентом.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий компонентов на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Для тех соединений, которые содержат асимметричный атом углерода, соединения существуют в индивидуальных оптически активных изомерных формах или в виде их смесей, например в виде рацемических или диастереомерных смесей. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их индивидуальные диастереоизомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереоизомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием коммерчески доступной колонки хиральной ВЭЖХ.

Изобретение дополнительно включает любой вариант настоящих процессов, в которых компоненты реакции используются в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по данному изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга способами, обычно известными специалистам в данной области.

В иллюстративных целях схемы реакций, изображенные ниже, предоставляют потенциальные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных стадий реакции см. в разделе «Примеры» ниже. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения разнообразных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

ОБЩИЕ МЕТОДЫ

Соединения примеров были проанализированы или очищены в соответствии с одним из методов очистки, упомянутых ниже, если не указано иное.

Если использовалась препаративная ТСХ или хроматография на силикагеле, специалист в данной области может выбрать любую комбинацию растворителей для очистки желаемого соединения. Колоночную хроматографию на силикагеле выполняли с использованием силикагеля 20–40 мкм (размер частиц), 250–400 меш или 400–632 меш с использованием Teledyne ISCO Combiflash RF или Grace Reveleris X2 с системами очистки ELSD или с использованием азота под давлением (~ 10–15 фунтов на кв. дюйм) для пропуска растворителя через колонку («флэш-хроматография»).

Когда использовали колонку SCX, условия элюирования: MeOH с последующим добавлением метанольного раствора аммиака.

Если не указано иное, реакции проводили в атмосфере азота. Где указано, растворы и реакционные смеси концентрировали на ротационном испарителе под вакуумом.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Данные ИЭР-МС (также представленные в данном документе как просто МС) регистрировали с использованием Waters System (Acquity ВЭЖХ и масс-спектрометр Micromass ZQ); все указанные массы представляют собой m/z протонированных исходных ионов, если не указано иное.

ЖХ/МС:

Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, диметилсульфоксид (ДМСО) или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с помощью автоматического манипулятора для образцов. В анализе использовали один из следующих методов: (1) кислотный метод (1,5, 2, 3,5, 4 или 7 минут, см. раздел «Кислотный ЖХМС» для получения дополнительной информации) *vide infra*: проводили на приборах серий Shimadzu 2010, Shimadzu 2020 или Waters Acquity UPLC BEH. (МС-ионизация: ИЭР) прибор, оснащенный колонкой C18 (2,1 мм × 30 мм, 3,0 мм или 2,1 мм × 50 мм, C18, 1,7 мкм), элюируя 1,5 мл/4 л трифторуксусной кислоты (ТФУ) в воде (растворитель А) и 0,75 мл/4 л ТФУ в MeCN (растворитель В) или (2) щелочной метод (прогоны 3, 3,5, 7 мин, доп. Детали *vide infra*: проводили на приборе серий Shimadzu 2020 или Waters Acquity UPLC BEH (МС-ионизация: ИЭР), оснащенном колонкой XBridge Shield RP18, 5 мкм (2,1 мм × 30 мм, 3,0 мм внутр. диаметр) или 2,1 мм × 50 мм, C18, колонка 1,7 мкм, элюируя 2 мл/4 л $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в воде (растворитель А) и MeCN (растворитель В).

Изобретение дополнительно включает любой вариант настоящих процессов, в которых компоненты реакции используются в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по данному изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга способами,

обычно известными специалистам в данной области.

Аналитическая ВЭЖХ

Кислая ВЭЖХ: Проводят на приборе Shimadzu 20A с конечной колонкой C18 3,0 x 50 мм, 3 мкм, элюируя 2,75 мл/4 л ТФУ в воде (растворитель А) и 2,5 мл/4 л ТФУ в ацетонитриле (растворитель В) следующими способами:

Способ А: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм, 215 нм и 254 нм.

Способ В: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм, 215 нм и 254 нм.

Способ С: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм, 215 нм и 254 нм.

Основная ВЭЖХ: Проводят на приборе Shimadza 20A с колонкой Xbrige Shield RP-18, 5 мкм, 2,1 x 50 мм, элюируя 2 мл/4 л NH₃NH₂O в воде (растворитель А) и ацетонитрил (растворитель В), следующими способами:

Способ D: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 4,0 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин.

Способ Е: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 4,0 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин.

Способ F: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 4,0 минут и выдержки при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин.

Аналитическая ЖХМС

Кислотный ЖХМС: проводят на приборах серий Shimadza 2010, Shimadza 2020 или Waters Acquity UPLC VEN. (МС-ионизация: ИЭР) прибор, оснащенный колонкой C18 (2,1 мм x 30 мм, 3,0 мм или 2,1 мм x 50 мм, C18, 1,7 мкм), элюируя 1,5 мл/4 л ТФУ в воде (растворитель А) и 0,75 мл/4 л ТФУ в ацетонитриле (растворитель В), используя следующие способы:

1,5 минуты способов:

Общий способ: с использованием следующего градиента элюирования 5%-95% (растворитель В) в течение 0,7 минут и выдержки при 95% в течение 0,4 минут при скорости потока 1,5 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

2 минуты способов:

Способ А: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 0,9 минут и выдержки при 60% в течение 0,6 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 0,9 минут и выдержки при 60% в течение 0,6 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 0,9 минут и выдержки при 60% в течение 0,6 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

3,5 минуты способа:

Исходные условия, растворитель А–95%: растворитель В–5%; удерживать в исходном состоянии от 0,0-0,1 мин; линейный переход к растворителю А–5%: растворитель В–95% в интервале 0,1–3,25 мин; выдерживают при растворителе А–5%: растворителе В–95% между 3,25-3,5 мин. диодная матрица / обнаружение МС.

4 минуты способов:

Способ А: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 3 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 3 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 3 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

7 минуты способов:

Способ А: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Основной ЖХМС: Проводят на приборе серий Shimadzu 2020 или Waters Acquity UPLC BEH (МС-ионизация: ИЭР), оснащенном колонкой XBridge Shield RP18, 5 мкм (2,1 мм x 30 мм, 3,0 мм внутр. диаметр) или 2,1 мм x 50 мм, C18, колонка 1,7 мкм, элюируя 2мл/4л NH₃•H₂O в воде (растворитель А) и ацетонитриле (растворитель В) с использованием следующих способов:

3 минуты способов:

Способ А: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 2 минут и выдержки при 60% в течение 0,48 минут при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 2 минут и выдержки при 60% в течение 0,48 минут при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 2 минут и выдержки при 60% в течение 0,48 минут при скорости потока 1 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

3,5 минуты способа:

Исходные условия, растворитель А-95%: растворитель В-5%; удерживать в исходном состоянии от 0,0-0,1 мин; линейный переход к растворителю А-5%: растворитель В-95% в интервале 0,1-3,25 мин; выдерживают при растворителе А-5%: растворителе В-95% между 3,25-3,5 мин. диодная матрица / обнаружение МС.

7 минуты способов:

Способ А: с использованием следующего градиента элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: с использованием следующего градиента элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: с использованием следующего градиента элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 6 минут и выдержки при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Аналитическое разделение СФХ

Прибор: аналитический СФХ Waters UPC2 (СФХ-Н). Колонка: ChiralCel OJ, 150×4,6 мм I.D., 3 мкм. Подвижная фаза: А для CO₂ и В для этанола (0,05%DEA). Градиент: В 40%. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Обратное давление: 100 бар. Температура колонки: 35° С. Длина волны: 220 нм

Очистка препаративной ВЭЖХ

Общий метод: Препаративную ВЭЖХ проводили на приборе Gilson УФ / видимый диапазон-156 с УФ-детектированием при 220/254 нм Автоматический сбор Gilson 281.

Кислое условие: Использовали системы оценки двух кислот: Хлористоводородная кислота и муравьиная кислота.

Способ А: Хлористоводородная кислота: YMC-Actus Triart C18 150 x 30 мм x 5 мкм, используется градиент 0-100% ацетонитрила с водой и соответствующей кислотой (0,05% HCl).

Способ В: Муравьиная кислота: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм, используется градиент 0-100% ацетонитрила с водой и соответствующей кислотой (0,225% муравьиной кислоты), форма градиента была оптимизирована для отдельных разделений.

Нейтральное условие: Xtimate C18 150 x 25 мм x 5 мкм, используется градиент 0-100% (вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN), форма градиента была оптимизирована для отдельных разделений.

Основное условие: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 10 мкм, используется градиент 0-100% вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ацетонитрил, форма градиента была оптимизирована для отдельных разделений.

Условия препаративной ВЭЖХ

Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм; 4 мкм

Подвижная фаза А: MeCN

Подвижная фаза В: H_2O

Модификатор: 0,225% HCO_2H

Градиент (% органического растворителя): 0–100% оптимизировано для каждого примера

Колонка: Sunfire C18 100 x 19 мм, 5 мкм

Подвижная фаза А: MeCN

Подвижная фаза В: H_2O

Модификатор: 0,1% ТФУ

Градиент (% органического растворителя): 5–95% оптимизировано для каждого примера.

Колонка: Sunfire C18 100 x 19 мм, 5 мкм

Подвижная фаза А: MeCN

Подвижная фаза В: H_2O

Градиент (% органического растворителя): 5–95% оптимизировано для каждого примера.

Колонка: XBridge C18 100 x 19 мм; 5 мкм

Подвижная фаза А: MeCN

Подвижная фаза В: H₂O

Модификатор: 0,1% NH₄OH

Градиент (% органического растворителя): 0–100% оптимизировано для каждого примера.

Колонка: XSelect C18 50 x 30 мм; 5 мкм

Подвижная фаза А: MeCN

Подвижная фаза В: H₂O

Модификатор: 0,1% NH₄OH

Градиент (% органического растворителя): 0–100% оптимизировано для каждого примера.

Детекторы: Gilson UV/VIS-156 с УФ-детектированием при 220/254 нм, автоматический сбор данных Gilson 281 с использованием кислотных, щелочных и нейтральных методов. Для сбора пиков с масс-спектрометрическим детектированием использовали масс-детектор ACQUITY QDa (Waters Corporation).

Очистка препаративной СФХ

Прибор: препаративный MG III СФХ (СФХ-1). Колонка: ChiralCel OJ, 250×30 мм I.D., 5 мкм. Подвижная фаза: А для СО₂ и В для этанола (0,1%NH₃H₂O). Градиент: В 50%. Скорость потока: 40 мл/мин. Обратное давление: 100 бар. Температура колонки: 38° С. Длина волны: 220 нм. Время цикла: ~8 мин.

Колонка: Chiralpak AD-H; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 40% (EtOH + 0,1% DEA)/CO₂

Колонка: Chiralpak IA; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 40% (MeOH + 0,1% DEA)/CO₂

Колонка: Chiralpak IB; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 40% (EtOH + 0,1% DEA)/CO₂

Колонка: Chiralpak AD-H; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 40% (EtOH + 0,1% NH₄OH)/CO₂

Колонка: Chiralpak OJ-H; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 30% (EtOH + 0,1% NH₄OH)/CO₂

Колонка: Chiralpak OD; 250 мм x 30 мм, 5 мкм; 35% (EtOH + 0,1% NH₄OH)/CO₂

1H-ЯМР

¹H спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным структурам. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборах Bruker Avance III HD 500 МГц, Bruker Avance III

500 МГц, Bruker Avance III 400 МГц, Varian-400 VЯMPS или Varian-400 MR. Характеристические химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях, сдвинутых в слабое поле относительно сигнала тетраметилсилана (для ^1H -ЯМР) с использованием общепринятых сокращений для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; дд, двойной дублет; дт, двойной триплет; м, мультиплет; уш., уширенный. Следующие сокращения использовали для обычных растворителей: CDCl_3 , дейтерохлороформ; DMSO-d_6 , гексадеутеродиметилсульфоксид; и MeOH-d_4 , дейтерометанол. При необходимости таутомеры могут быть записаны в данных ЯМР; и некоторые обменивающиеся протоны могут быть не видны.

Обычно соединения формулы (I) можно получить в соответствии со схемами, представленными ниже. Следующие ниже примеры служат для иллюстрации изобретения без ограничения его объема. Способы получения таких соединений описаны ниже

Условные сокращения:

Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники:

AcOH означает уксусную кислоту;	мин: минута(ы)
Водн. означает водный;	m/z: отношение массы к заряду
Ar означает аргон;	Bn означает бензил;
BINAP означает ($\pm$)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин;	Woc означает <i>трет</i> -бутоксикарбонил;
ЖХ и ЖХМС: жидкостная хроматография и жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	MeOH: метанол
уш. означает уширенный;	Br ₂ означает бром;
nBuOH означает н-бутанол;	
tBuOH означает трет-бутанол;	n-BuLi означает н-бутиллитий;
HRMS: масс-спектрометрия высокого разрешения	Pd ₂ (dba) ₃ означает трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
	(CaCl) ₂ означает кальция хлорид;
°C означает градусы Цельсия;	CHCl ₃ означает хлороформ;
CDCl ₃ означает дейтерохлороформ;	CDI означает 1,1'-карбонилдиимидазол;
ИЭР: ионизация электрораспылением	
CO означает монооксид углерода;	(COCl) ₂ означает оксалилхлорид;

Cs_2CO_3 означает карбонат цезия;	δ означает химический сдвиг;
д означает дублет;	дд означает дублет дублетов;
DABAL- Me_3 означает аддукт бис(триметилалюминий)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана;	DMCO-d_6 означает гексадейтеродиметилсульфоксид;
ДХМ: дихлорметан	ДМФА: диметилформамид
DBU означает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;	DMAP означает 4-(диметиламино)пиридин;
ДМСО означает диметилсульфоксид	DPPE означает дифенилфосфоразид;
Et означает этил;	
Et_2O означает эфир;	EtOAc означает этилацетат;
EtOH: этанол	FA означает муравьиную кислоту;
экв. означает эквивалент;	г означает грамм;
HATU означает 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат	HBr означает бромистый водород;
Na_2SO_4 : сульфат натрия	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: Палладия (II) ацетат
HCl означает соляную кислоту;	HCO_2H означает муравьиную кислоту;
^1H ЯМР означает протонный ядерный магнитный резонанс;	HOAt означает 1-гидрокси-7-азабензотриазол;
H_2O означает воду;	
DIPEA: диизопропилэтиламин	SCX: сильный катионообменный сорбент, твердофазный реагент для очистки
ТЗР означает раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида	N_2 или N_2 означает азот
ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию;	ч означает час;

K_2CO_3 означает карбонат калия;	мл означает миллилитры;
$KHSO_4$ означает бисульфат калия;	мин означает минуты;
KI означает иодид калия;	ммоль означает миллимоль;
KOH означает гидроксид калия;	Реактив Мукаямы означает 2-хлор-1-метилпиридиния иодид;
л означает литр;	MTBE означает трет-бутилметиловый эфир;
ЖХМС означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией;	M/V означает соотношение массы к объему;
LiBr означает бромид лития;	IPA означает изопропиловый спирт;
LiOH означает гидроксид лития;	Na означает натрий; NaBH ₃ CN означает цианоборогидрид натрия;
m означает мультиплет	MsCl означает метансульфонилхлорид;
NaBH ₄ означает борогидрид натрия;	NCS означает N-хлорсукцинимид;
M означает молярную концентрацию;	Na ₂ CO ₃ означает карбонат натрия;
Me означает метил;	NaNH означает гидрид натрия;
MeCN означает ацетонитрил;	NaHCO ₃ означает гидрокарбонат натрия;
MeOH означает метанол;	NaI означает иодид натрия;
MeOH-d ₄ означает дейтерометанол;	NaOH означает гидроксид натрия;
мг означает миллиграмм;	Na ₂ SO ₄ означает сульфат натрия;
MgSO ₄ означает сульфат магния;	NH ₃ означает аммиак;
MS m/z означает пик масс-спектра;	NH ₄ Cl означает хлорид аммония;
NH ₄ HCO ₃ означает гидрокарбонат аммония;	NH ₄ OH представляет гидроксид аммония;
OMs означает мезилат;	PE означает петролейный эфир;
P(n-Bu) ₃ означает три-н-бутилфосфин;	фунт/кв.дюйм означает фунтов на квадратный дюйм;

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ означает ацетат палладия;	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II);
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ означает тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0);	PrCN означает бутиронитрил;
к означает квартет;	к. т. или означает комнатной температуры;
с означает синглет;	насыщ. означает насыщенный;
СФХ означает сверхкритическую флюидную хроматографию;	раств. означает раствор;
SOCl_2 означает тионилхлорид;	
STAB означает триацетоксиборгидрид натрия;	т означает триплет;
ТФУ означает трифторуксусную кислоту;	$t\text{-BuONa}$ означает <i>трет</i> -бутоксид натрия;
TEA означает триэтиламин;	TBDMS означает трет-бутилдиметилсилил;
TBAF означает фторид тетрабутиламмония;	T3P® означает раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты;
ТСХ означает тонкослойную хроматографию;	ТГФ означает тетрагидрофуран;
TMSCHN_2 означает (триметилсилил)диазометан;	TMC означает триметилсилил;
мкмоль означает микромоль;	мкл означает микролитры;
XantPhos означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;	XPhos означает 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил;
ВОР: (Безотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат	НАТУ: 1-[Бис(диметиламино)метиле́н]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
$\text{Zn}(\text{CN})_2$ означает цианид цинка;	D_2O означает дейтерированную воду;
	NBS: N-бромсукцинимид

	ABPR: Автоматизированный регулятор обратного давления
MBPR: ручной регулятор обратного давления	DEA: диэтиламин
	МГц означает мегагерц;
NIS: N-йодсукцинимид	
NaHMDS: Бис(триметилсилил)амид натрия	t-BuOK: трет-Бутоксид калия

В иллюстративных целях схемы реакций, изображенные ниже, предоставляют потенциальные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных стадий реакции см. в разделе «Примеры» ниже. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения разнообразных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

СХЕМЫ: На Схемах 1, 2, 3, 4, 5 и 6 предложены потенциальные пути получения соединений формулы (I).

Схема 1:

В соответствии с первым способом соединения формулы (I) могут быть получены из соединений формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), как проиллюстрировано Схемой 1.

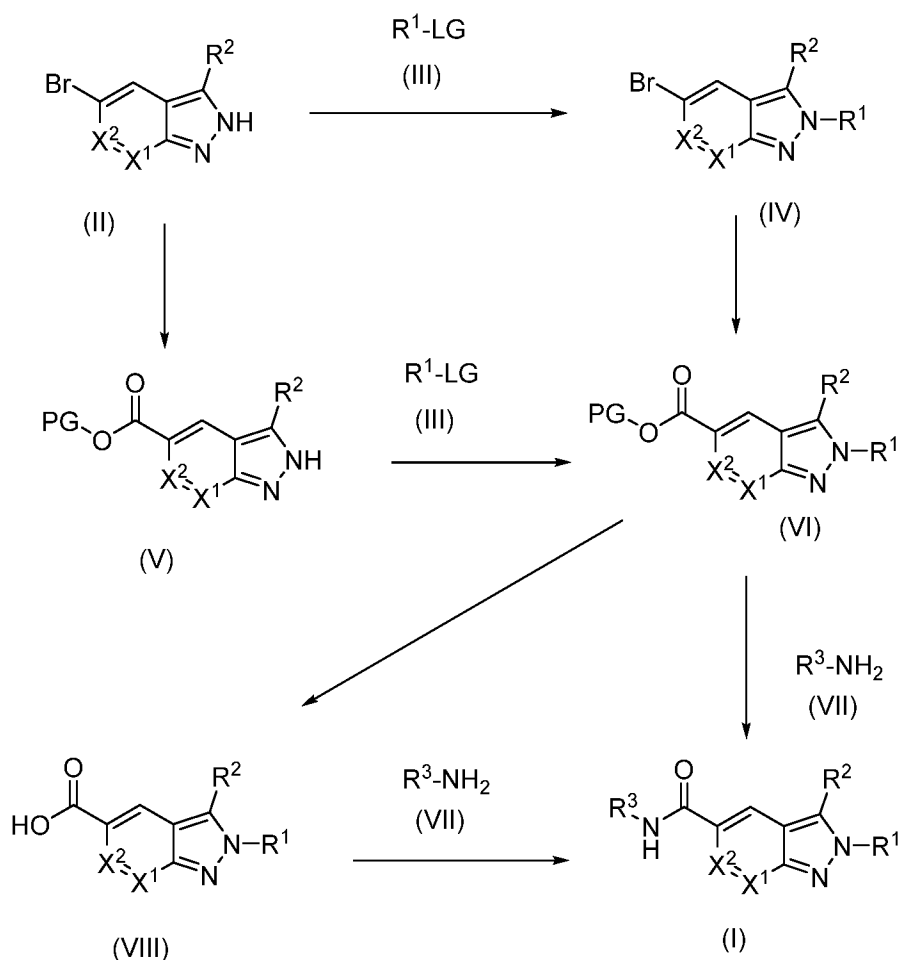


Схема 1

LG представляет собой уходящую группу, типично мезилат, тозилат, йод или бром

PG представляет собой защитную группу карбоновой кислоты, типично $C_1\text{-}C_4$ алкил или фенил, и предпочтительно Me, Et или фенил.

Соединения формулы (IV) могут быть получены из соединения формулы (II) и соединения формулы (III) реакцией алкилирования в присутствии подходящего неорганического основания и подходящего полярного апротонного растворителя при от 0°C до повышенной температуры. Предпочтительные условия включают реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии K_2CO_3 или Cs_2CO_3 в ДМФА при от 0°C до 110°C .

Альтернативно, соединения формулы (IV) могут быть получены реакцией добавления соединения формулы (II) к $R^1\text{CH=CH}_2$, (где $R^1\text{CH}_2\text{-CH}_2$ представляет собой частицу, которая может быть трансформирована с применением стандартных химических трансформаций в R^1), в присутствии ненуклеофильного основания, такого как DBU, в подходящем растворителе, таком как MeCN, при от к. т. до 50°C , с последующей стандартной химической трансформацией, такой как восстановление сложного эфира, с получением соединения формулы (IV).

Соединения формулы (V) могут быть получены из бромида формулы (II) реакцией карбонилирования, катализируемой палладием, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, органического основания и подходящего спирта при повышенной температуре в атмосфере CO. Если PG представляет собой метил или этил, предпочтительные условия включают реакцию бромида формулы (II) в атмосфере CO в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, органического основания, такого как TEA, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при от 80 до 100°C.

Альтернативно, если PG представляет собой фенил, соединения формулы (V) могут быть получены из бромида формулы (II) катализируемой палладием реакцией с фенилформиатом, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(OAc)₂, с лигандом на основе фосфина, таким как BINAP или XantPhos, органического основания, такого как N,N-диэтилэтанами́н, в растворителе, таком как MeCN, при от 80 до 100°C.

Соединения формулы (VI) могут быть получены из соединения формулы (V) и соединения формулы (III) реакцией алкилирования, как описано выше, для получения соединений формулы (IV).

Альтернативно, соединения формулы (VI) могут быть получены из бромида формулы (IV) реакцией карбонилирования, катализируемой палладием, как описано выше, для получения соединений формулы (V).

Соединения формулы (VIII) могут быть получены гидролизом сложного эфира формулы (VI) в подходящих кислотных или щелочных условиях в подходящем водном растворителе. Предпочтительные условия включают обработку сложного эфира формулы (VI) основанием щелочного металла, таким как LiOH, NaOH или K₂CO₃, в водном MeOH и/или THF при от к. т. до температуры кипения реакционной смеси.

Соединение формулы (I) может быть получено путем образования амидной связи кислоты формулы (VIII) и амина формулы (VII) в присутствии подходящего конденсирующего агента и органического основания необязательно в подходящем полярном апротонном растворителе. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (VIII) с амином формулы (VII) в присутствии сочетающего агента, предпочтительно, T3P®, CDI, HATU или HOAt, в присутствии подходящего органического основания, такого как TEA, DIPEA или пиридин, необязательно в подходящем растворителе, таком как DMF, ДМСО, EtOAc, диоксан или MeCN, при от к. т. до температуры кипения реакционной смеси.

Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены прямо из соединений формулы (VI) реакцией с амином формулы (VII) в присутствии DABAL-Me₃ согласно методу, описанному Novak et al (Tet. Lett. 2006, 47, 5767). Предпочтительные условия включают реакцию сложного эфира формулы (VI) с амином формулы (VII) в присутствии DABAL-Me₃, в подходящем растворителе, таком как THF, при к. т.

В соответствии со вторым способом соединения формулы (I) могут быть получены из соединений формул (III), (VII), (IX) и (X), как изображено на Схеме 2.

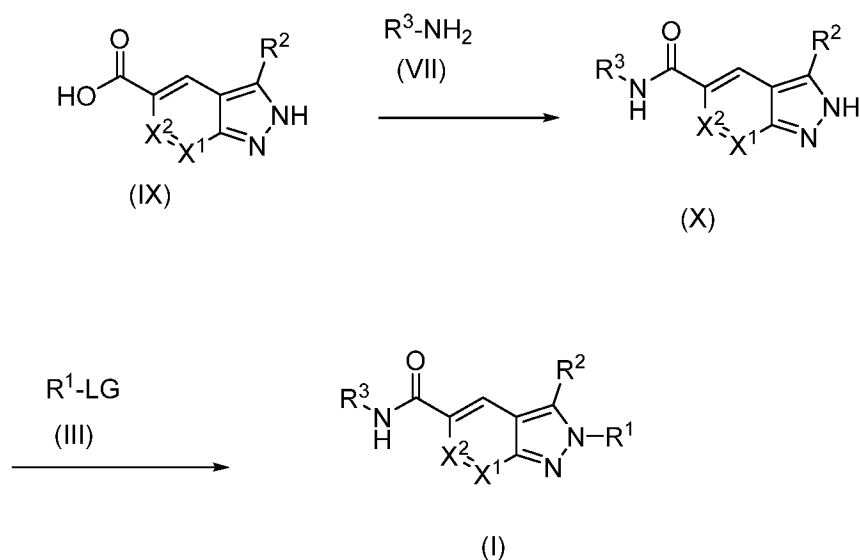


Схема 2

LG определена в схеме 1

Соединения формулы (X) могут быть получены путем образования амидной связи кислоты формулы (IX) и амина формулы (VII) в присутствии подходящего сочетающего агента и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе, как описано ранее на схеме 1.

Соединения формулы (I) могут быть получены из соединения формулы (X) и соединения формулы (III) реакцией алкилирования в присутствии подходящего неорганического основания и подходящего полярного апротонного растворителя, как описано ранее на схеме 1.

В соответствии с третьим способом соединения формулы (I) могут быть получены из соединений формул (VII), (VIII) и (XI), как изображено на Схеме 3.

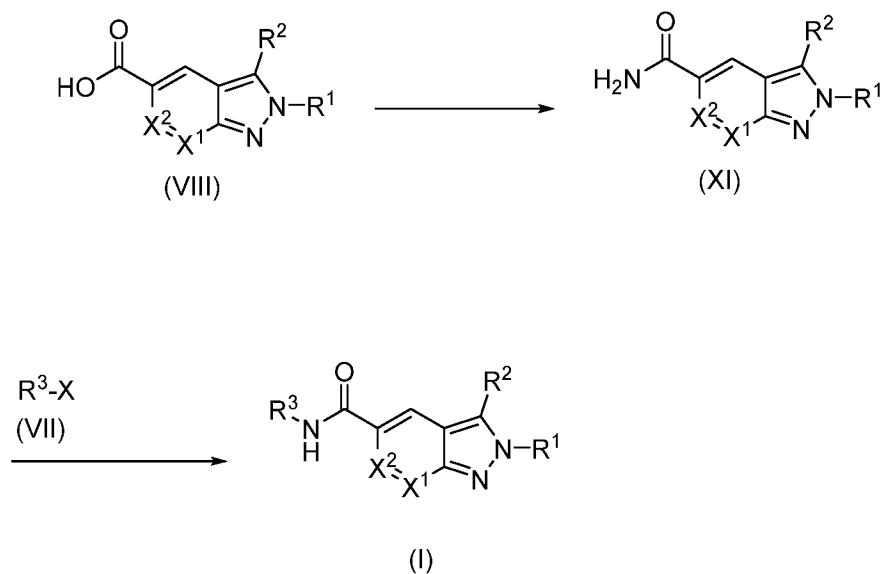


Схема 3

Соединения формулы (XI) могут быть получены образованием хлорангидрида кислоты формулы (VIII), типично с применением тионилхлорида и DMF в ДХМ при к. т. и последующим образованием амида реакцией с NH_4OH , в подходящем растворителе, таком как THF, при к. т.

Соединения формулы (I) могут быть получены из соединений формулы (XI) и арилгалогенида, такого как арилбромид или арилийодид формулы (VII), катализируемой палладием реакцией перекрестного сочетания. Типичные условия включают реакцию в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, с лигандом на основе фосфина, таким как XantPhos, неорганического основания, такого как Cs_2CO_3 , в растворителе, таком как толуол, при приблизительно 110°C .

В соответствии с четвертым способом соединения формулы (II)(A), где X_2 представляет собой C-OR^6 , могут быть получены из соединений формул (XII), (XIII) и (XIV), как изображено на схеме 4.

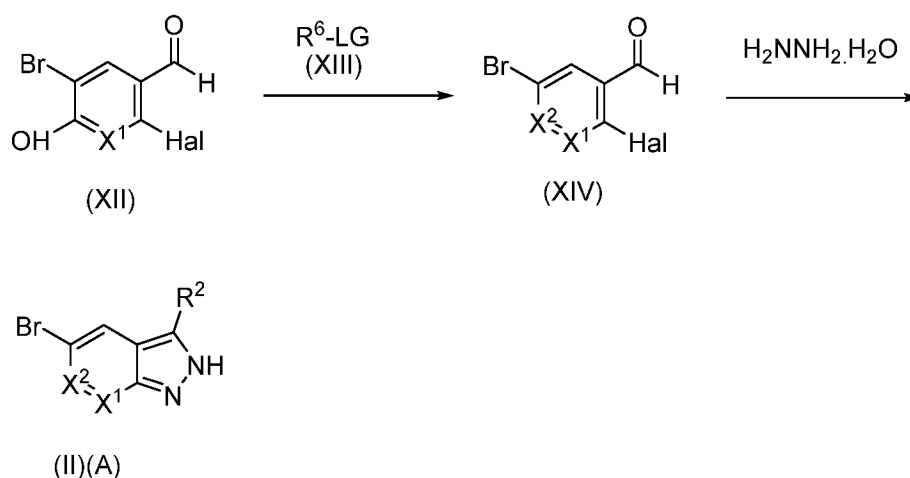


Схема 4

Hal представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

LG определена в схеме 1.

Соединения формулы (XIV) могут быть получены из соединения формулы (XII) и соединения формулы (XIII) реакцией алкилирования в присутствии подходящего неорганического основания и подходящего полярного апротонного растворителя при от к. т. до повышенной температуры. Предпочтительные условия включают реакцию соединения формулы (XII) с соединением формулы (XIII) в присутствии K_2CO_3 в ДМФА при от 50°C до 100°C .

Соединения формулы (II)(A) могут быть получены конденсацией соединения формулы (XIV) с гидратом гидразина в присутствии подходящего неорганического основания, такого как K_2CO_3 , и подходящего полярного апротонного растворителя, такого как ДМСО, при повышенной температуре, такой как 100°C .

В соответствии с пятым способом соединения формулы (IV) могут быть получены из соединений формул (III), (XV) и (XVI), как изображено на схеме 5.

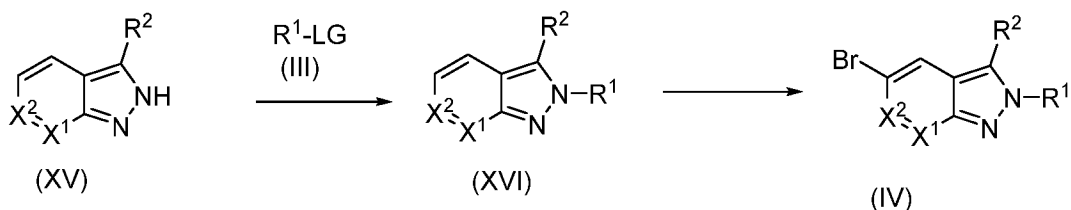


Схема 5

Соединения формулы (XVI) могут быть получены из соединения формулы (XV) и соединения формулы (III) реакцией алкилирования, как описано ранее на схеме 1.

Соединения формулы (IV) могут быть получены из соединения формулы (XVI) реакцией бромирования с применением Br_2 при кислотных условиях, типично в AcOH , при приблизительно к. т.

В соответствии с шестым способом соединения формулы (IV) могут быть получены из соединений формул (XVII) и (XVIII), как изображено на схеме 6.

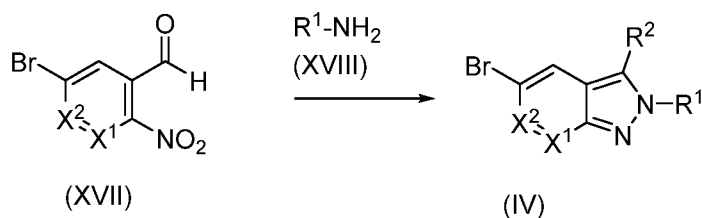


Схема 6

Соединения формулы (IV) могут быть получены из соединения формулы (XVII) и амина формулы (XVIII) реакцией циклизации при условиях типа Cadogan. Типичные условия включают реакцию альдегида формулы (XVII) с амином формулы (XVIII) в присутствии подходящего органического основания, такого как TEA, в подходящем спиртовом растворителе, таком как изопропанол, при повышенной температуре, с последующей обработкой подходящим фосфиновым лигандом, таким как $\text{P}(\text{n-Bu})_3$ или PPh_3 .

Соединения формул (I), (II), (IV), (V), (VI), (X), (XI), (XVI) могут быть превращены в альтернативные соединения формул (I), (II), (IV), (V), (VI), (X), (XI), (XVI) стандартными химическими трансформациями, такими как, например, алкилирование гетероатома, такого как N или O, галогенирование или восстановление сложного эфира с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области.

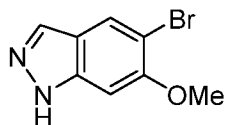
Соединения формул (II), (III), (V), (VII), (IX), (XII), (XIII), (XV), (XVII) и (XVIII) являются коммерчески доступными, могут быть получены по аналогии со способами, известными в литературе, или способами, описанными в экспериментальном разделе ниже.

Специалистам в данной области будет понятно, что может быть необходимо использовать подходящую стратегию защитных групп для получения соединений формулы (I). Типичные защитные группы могут включать карбамат и предпочтительно Boc для защиты аминов, TBDMS, PMB или бензильную группу для защиты первичного или вторичного спирта, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкильную, фенильную или бензильную группу для защиты карбоновых кислот, или THP группу для защиты индазольных или пирозоло[1,5-a]пиридиновых колец.

Специалистам в данной области будет понятно, что экспериментальные условия, изложенные в следующих схемах, иллюстрируют подходящие условия для осуществления проиллюстрированных превращений, и что может быть необходимо или желательно изменить точные условия, используемые для получения соединения формулы (I). Кроме того, будет понятно, что может быть необходимо или желательно провести превращения в порядке, отличном от того, который описан на схемах, или изменить одно или более превращений с получением желаемого соединения по данному изобретению.

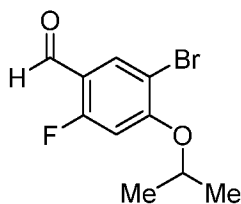
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Метод получения 1: 5-Бром-6-метокси-2H-индазол



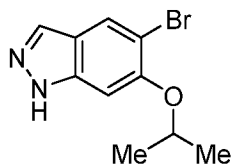
Раствор 5-бром-2-фтор-4-метокси-бензальдегида (10,0 г, 42,9 ммоль) в гидрате гидразина (52,1 мл, 1,07 моль) нагревали при 100°C в течение 8 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали в ледяную воду, полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе с получением 5-бром-6-метокси-2H-индазола, 6,10 г, 62,6% выход. ЖХМС $m/z = 227, 229 [M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 3,89 (с, 3H), 7,07 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 12,96 (с, 1H).

Метод получения 2: 5-Бром-2-фтор-4-изопропоксибензальдегид



К раствору 5-бром-2-фтор-4-гидроксibenзальдегида (8,00 г, 36,5 ммоль) и 2-йодпропана (9,31 г, 54,8 ммоль) в ДМФА (150 мл) добавляли K_2CO_3 (10,1 г, 73,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5-бром-2-фтор-4-изопропоксибензальдегида (8,70 г, 91,2% выход) в виде желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,44 (д, 6H), 4,60-4,70 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 10,10 (с, 1H).

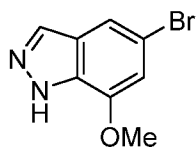
Метод получения 3: 5-Бром-6-изопропокси-1H-индазол



К раствору 5-бром-2-фтор-4-изопропоксибензальдегида (Получение 2, 8,70 г, 33,3 ммоль) в ДМСО (150 мл) добавляли K_2CO_3 (4,61 г, 33,3 ммоль) и гидрат гидразина (25,0 г, 500 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляли водн. HCl (15 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной

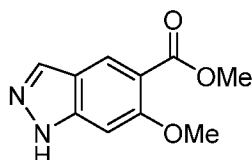
хроматографией на силикагеле с применением системы Combiflash®, с элюированием PE/EtOAc (75/25) с получением 5-бром-6-изопропокси-1H-индазола (1,50 г, 17,6% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,44-1,46 (д, 6H), 4,59-4,61 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,90-8,00 (м, 2H), 9,93 (уш. с, 1H).

Метод получения 4: 5-Бром-7-метокси-1H-индазол



К раствору 4-бром-2-метокси-6-метиланилина (8,00 г, 37,0 ммоль) в AcOH (80 мл) и воде (16 мл) добавляли нитрит натрия (3,83 г, 55,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч. Смесь концентрировали *в вакууме*, остаток нейтрализовали с применением насыщенного водн. NaHCO_3 (100 мл x 3) и экстрагировали EtOAc (250 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением системы Combiflash®, с элюированием PE/EtOAc (75/25) с получением 5-бром-7-метокси-1H-индазола (1,70 г, 17% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ : 3,97 (с, 3H), 6,94 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 13,50 (с, 1H).

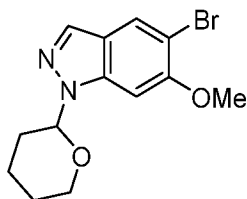
Метод получения 5: Метил 6-метокси-1H-индазол-5-карбоксилат



5-Бром-6-метокси-2H-индазол (Получение 1, 5,50 г, 24,2 ммоль), TEA (4,03 мл, 29,1 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (531 мг, 0,727 ммоль) растворяли в сухом MeOH (100 мл), и реакцию нагревали при 100°C при давлении CO 40 атм. в течении 16 ч. Охлажденную смесь выпаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x50 мл), объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха с получением метил 6-метокси-1H-индазол-5-карбоксилата, 4,10 г, 79,6% выход, в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 207,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц,

DMCO-d_6) δ : 3,78 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,03 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 13,13 (с, 1H).

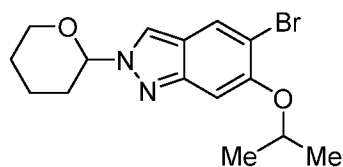
Метод получения 6: 5-Бром-6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол



К раствору 5-бром-6-метокси-1H-индазола (2,00 г, 8,81 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (1,11 г, 13,2 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты гидрат (335 мг, 1,76 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакцию концентрировали *в вакууме*, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением системы Combiflash®, с элюированием PE/EA (75/25) с получением 5-бром-6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (2,30 г, 82,1% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,69-1,80 (м, 3H), 2,08-2,10 (м, 1H), 2,16-2,18 (м,

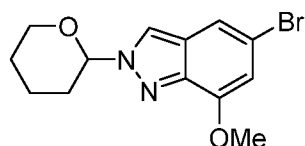
1H), 2,55-2,58 (м, 1H), 3,75-3,79 (м, 1H), 3,99-4,01 (м, 4H), 5,68 (дд, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,90 (с, 1H).

Метод получения 7: 5-Бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол



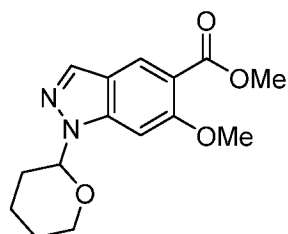
К раствору 5-бром-6-изопропокси-1H-индазола (Получение 3, 2,50 г, 9,80 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (1,24 г, 14,70 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты гидрат (372 мг, 1,96 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением системы Combiflash®, с элюированием PE/EtOAc (75/25) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазола (2,00 г, 60% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,41-1,43 (д, 6H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,40-2,60 (м, 1H), 3,69-3,74 (м, 1H), 3,90-4,00 (м, 1H), 4,60-4,70 (м, 1H), 5,60-5,70 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,77 -7,87 (м, 2H).

Метод получения 8: 5-Бром-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол



К раствору 5-бром-7-метокси-2H-индазола (1,70 г, 7,49 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли 4-метилбензолсульфоновой кислоты гидрат (285 мг, 1,50 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (1,26 г, 15,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 14 ч. Реакцию нейтрализовали с применением насыщенного водн. NaHCO₃ (20 мл x 2), экстрагировали ДХМ (40 мл x 3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением системы Combiflash®, с элюированием PE/EtOAc (75/25) с получением 5-бром-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазола (1,50 г, 60% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,55-1,58 (м, 1H), 1,74-1,77 (м, 2H), 2,05-2,07 (м, 1H), 2,16-2,18 (м, 1H), 2,52-2,55 (м, 1H), 3,75-3,79 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 4,07-4,10 (м, 1H), 6,18 (дд, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,94 (с, 1H).

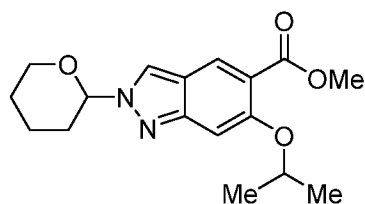
Метод получения 9: Метил 6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксилат



К раствору 5-бром-6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (Получение 6, 2,30 г, 7,39 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли TEA (3,74 г, 37,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,08 г, 1,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением системы Combiflash®, с элюированием PE/EtOAc (75/25) с получением метил 6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксилата (1,80 г, 82,3% выход) в виде белого

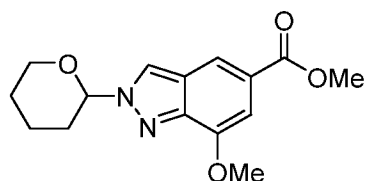
твердого вещества. ЖХМС $m/z = 290,9$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,69-1,78 (м, 3H), 2,10-2,12 (м, 1H), 2,17-2,29 (м, 1H), 2,56-2,58 (м, 1H), 3,74-3,79 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,02-4,04 (м, 1H), 5,69 (д, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,24 (с, 1H).

Метод получения 10: Метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат



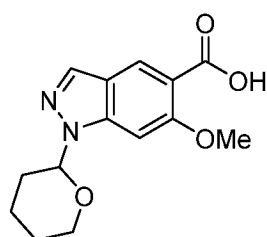
Метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат получали в виде оранжевого масла, 1,00 г, 53% выход, из 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазола (Получение 7), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 9. ЖХМС $m/z = 319,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,41 (д, 6H), 1,50-1,75 (м, 3H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 3,65-3,75 (м, 1H), 3,90-4,00 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90-4,00 (м, 1H), 4,60-4,70 (м, 1H), 5,62 (д, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,17 (с, 1H).

Метод получения 11: Метил 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат



Метил 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат получали в виде желтого твердого вещества, 1,20 г, 85,7% выход, из 5-бром-7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазола (Получение 8), следуя методике, описанной в получении 9. ЖХМС $m/z = 291,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,60-1,62 (м, 1H), 1,75-1,80 (м, 2H), 2,05-2,08 (м, 1H), 2,16-2,18 (м, 1H), 2,60-2,64 (м, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 4,09-4,12 (м, 1H), 6,25 (дд, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,11 (с, 1H).

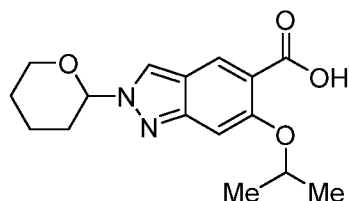
Метод получения 12: 6-Метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоновая кислота



LiOH (742 мг, 31,0 ммоль) добавляли к раствору метил 6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксилата (Получение 9, 1,80 г, 6,20 ммоль) в THF (8 мл), MeOH (8 мл) и воде (8 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). pH водной фазы доводили до 1 с применением 1 М HCl (5 мл), и раствор экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Такие объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (1,70 г, 98,23% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 279,9$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,72-1,78 (м, 3H), 2,11-2,16 (м, 2H), 2,55-2,58 (м, 1H), 3,75-3,80 (м, 1H), 3,97-4,00 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 5,73 (дд,

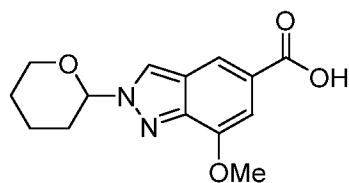
1H), 7,10 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 10,53 (уш. с, 1H).

Метод получения 13: 6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота



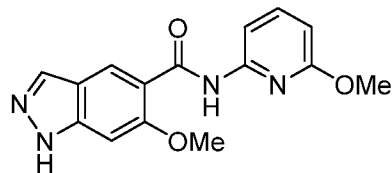
NaOH (377 мг, 9,42 ммоль) добавляли к раствору метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата (Получение 10, 1,00 г, 3,14 ммоль) в MeOH (5 мл) и H₂O (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и нейтрализовали с применением 1M HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (900 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 305,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,53 (д, 6H), 1,60-1,80 (м, 2H), 1,90-2,00 (м, 1H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,45-2,55 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,90-4,00 (м, 1H), 4,90-5,00 (м, 1H), 5,60-5,70 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 11,25 (уш. с, 1H).

Метод получения 14: 7-Метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота



NaOH (55,1 мг, 1,38 ммоль) добавляли к раствору метил 7-метокси-2-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксилата (Получение 11, 200 мг, 0,689 ммоль) в MeOH (1 мл), THF (1 мл) и воде (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч. Смесь концентрировали *в вакууме*, а затем нейтрализовали с применением водного KHSO₄. Смесь выпаривали с получением 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (1,60 г) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,50-1,52 (м, 2H), 1,53-1,56 (м, 1H), 1,95-1,99 (м, 2H), 2,28-2,39 (м, 1H), 3,62-3,64 (м, 1H), 3,90-3,92 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 6,13 (дд, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,12 (с, 1H).

Метод получения 15: 6-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид

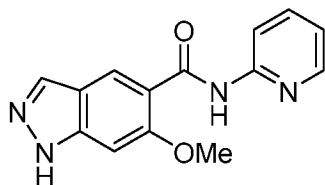


К смеси 6-метокси-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (600 мг, 3,12 ммоль), 6-метоксипиридин-2-амин (388 мг, 3,12 ммоль) и DIPEA (2,73 мл, 15,6 ммоль) в EtOAc (12 мл) добавляли T3P® (50 % масс. в EtOAc, 5,58 мл, 9,37 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 18 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой, и слои разделяли. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и фильтрат выпаривали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием автоматической системы очистки ISCO®, элюируя EtOAc/гептаном (0/100 - 100/0) с получением 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-индазол-5-

карбоксамид в виде белого твердого вещества (92,0 мг, 9,89%).

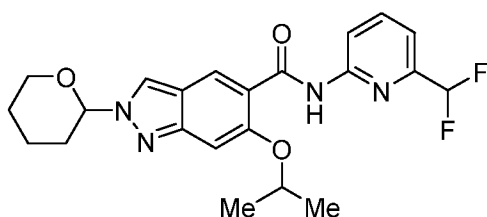
ЖХМС $m/z = 299,1$ $[M+H]^+$

Метод получения 16: 6-Метокси-N-(пиридин-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид



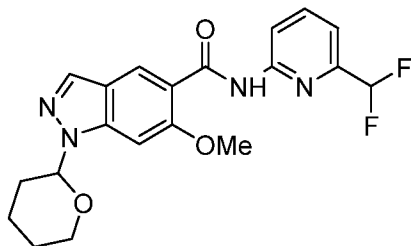
6-Метокси-N-(пиридин-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид получали в виде желтого твердого вещества, 115 мг, 13,7% выход, из 6-метокси-1H-индазол-5-карбоновой кислоты и 2-аминопиридина, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 15. ЖХМС $m/z = 269,1$ $[M+H]^+$

Метод получения 17: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



ТЗР® (50 % масс. в EtOAc, 1,25 г, 3,94 ммоль) добавляли к раствору 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (Получение 13, 1,20 г, 3,94 ммоль) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амин (681 мг, 4,73 ммоль) в пиридине (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли водой (20 мл) и водным NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием системы Combiflash®, с элюированием PE/EtOAc (75:25) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (1,30 г, 77% выход). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ : 1,50-1,60 (м, 6H), 1,60-1,80 (м, 3H), 2,00-2,20 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 4,90-5,00 (м, 1H), 5,68 (д, 1H), 6,30-6,60 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,86 (т, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,50-8,60 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 10,93 (с, 1H).

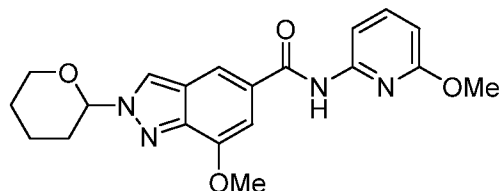
Метод получения 18: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид



N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (450 мг, 73,3%) получали из 6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (Получение 12) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амин, следуя методике, описанной в получении 17. ¹H ЯМР

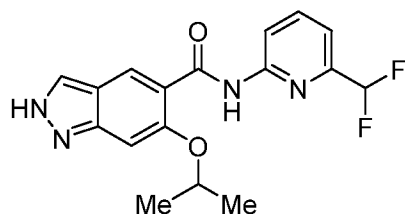
(500 МГц, CDCl₃) δ: 1,72-1,80 (м, 3H), 2,11-2,19 (м, 2H), 2,57-2,60 (м, 1H), 3,77-3,81 (м, 1H), 4,01-4,04 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 5,73 (дд, 1H), 6,56 (дд, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,89 (дд, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,72 (с, 1H), 10,41 (уш. с, 1H).

Метод получения 19: 7-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



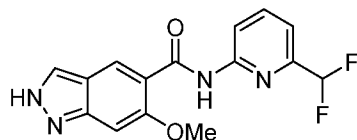
7-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид получали из 7-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (Получение 14) и 6-метоксипиридин-2-амин, следуя методике, описанной в получении 17. ЖХМС $m/z = 383,1$ $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,58-1,64 (м, 2H), 1,78-1,81 (м, 2H), 2,06-2,11 (м, 2H), 2,62-2,64 (м, 1H), 3,74-3,77 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 4,10-4,16 (м, 3H), 6,28 (дд, 1H), 6,53 (дд, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,41 (уш. с, 1H).

Метод получения 20: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид



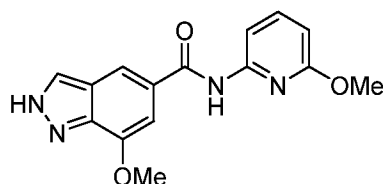
HCl/EtOAc (4 M, 12 мл) добавляли к раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Получение 17, 1,30 г, 3,02 ммоль) в EtOAc (12 мл), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакцию концентрировали *в вакууме*, остаток разбавляли водой (10 мл) и смесь нейтрализовали с применением NaHCO₃ водн. (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид (1,00 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 346,9$ $[M+H]^+$

Метод получения 21: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид



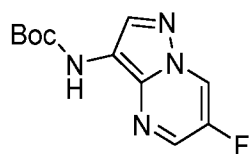
N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-карбоксамид получали в виде белого твердого вещества (350 мг, 93,3%) из N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Получение 18), следуя методике, описанной в получении 20. ЖХМС $m/z = 318,9$ $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,15 (с, 3H), 6,56 (дд, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,89 (дд, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,77 (с, 1H), 10,38 (с, 1H).

Метод получения 22: 7-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



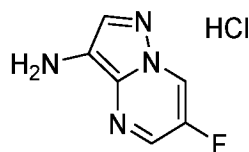
ТФУ (1 мл) добавляли к раствору 7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Получение 19, 230 мг, 0,602 ммоль) в ДХМ (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакцию нейтрализовали с применением насыщенного водн. NaHCO_3 (20 мл), экстрагировали ДХМ (40 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали преп-ТСХ с элюированием ДХМ/MeOH (20/1) с получением 7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества (25 мг, 10%). ЖХМС $m/z = 298,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Метод получения 23: трет-Бутил-(6-фторпирозоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)карбамат



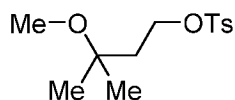
К раствору 6-фторпирозоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,44 ммоль) в трет-БуОН (5 мл) добавляли DPPA (146 мг, 0,53 ммоль) и TEA (89,4 мг, 0,88 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *в вакууме*, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием Combiflash®, и элюировали (PE/EtOAc = 91/9 - 50/50) с получением трет-бутил (6-фторпирозоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)карбамата (30 мг, 26,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 252,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Метод получения 24: 6-Фторпирозоло[1,5-а]пиримидин-3-амин гидрохлорид



К раствору трет-бутил-(6-фторпирозоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)карбамата (Получение 23, 30 мг, 0,12 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 M, 2 мл), и раствор перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 6-фторпирозоло[1,5-а]пиримидин-3-амин гидрохлорида в виде желтого твердого вещества (22,0 мг). ЖХМС $m/z = 152,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

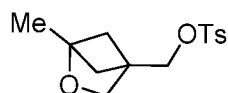
Метод получения 25: 3-Метокси-3-метилбутил 4-метилбензолсульфонат



К раствору 3-метокси-3-метилбутан-1-ола (1,00 г, 8,46 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (2,42 г, 12,69 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли TEA (2,57 г, 25,38 ммоль) и DMAP (103,4 мг, 0,85 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 90/10) с получением 3-метокси-3-метилбутил 4-метилбензолсульфоната (2,20 г, 95,5% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 1,01-1,08

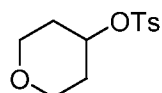
(м, 6H), 1,77 (т, 2H), 2,35-2,37 (м, 3H), 3,00-3,05 (м, 3H), 4,03 (т, 2H), 7,25 (д, 2H), 7,70 (д, 2H)

Метод получения 26: (1-Метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфонат



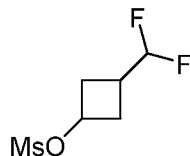
(1-Метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфонат получали в виде желтого масла, 600 мг, 90,8% выход, из (1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метанола и 4-метилбензолсульфонилхлорида, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 25. ¹НЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,40-1,41 (м, 3H), 1,53-1,59 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 3,60-3,61 (м, 2H), 4,25-4,26 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,76-7,79 (м, 2H)

Метод получения 27: Тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат



К раствору тетрагидро-2H-пиран-4-ола (5,0 г, 49,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли пиридин (7,75 г, 97,92 ммоль), 4-метилбензолсульфонилхлорид (9,33 г, 49,0 ммоль) и DMAP (598,1 мг, 4,90 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл), слои разделяли и органическую фазу промывали водой (150 мл x 2). Органический слой концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюентом (PE-EtOAc 94/6) с получением тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфоната (6,17 г, 44,2% выход) в виде прозрачного масла. ЖХМС m/z = 257,0 [M+H]⁺

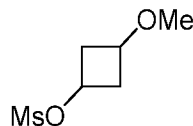
Метод получения 28: 3-(Дифторметил)циклобутил метансульфонат



К раствору 3-(дифторметил)циклобутан-1-ола (100 мг, 0,78 ммоль) и метансульфонилхлорида (130 мг, 1,13 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли TEA (157 мг, 1,56 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 3-(дифторметил)циклобутил метансульфоната (180 мг, 70% чистоты) в виде бесцветного масла.

¹НЯМР (500МГц, CDCl₃) δ: 2,30-2,40 (м, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 4,90-5,00 (м, 1H), 5,70-5,90 (м, 1H)

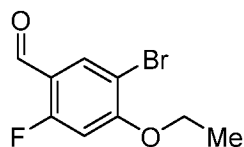
Метод получения 29: 3-Метоксициклобутил метансульфонат



3-Метоксициклобутил метансульфонат получали в виде желтого масла, 400 мг, 79,3% выход, из 3-метоксициклобутан-1-ола и метансульфонилхлорида, следуя методике, описанной в получении 28.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,20-2,30 (м, 2H), 2,80-2,90 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,50-3,60 (м, 1H), 4,60-4,70 (м, 1H)

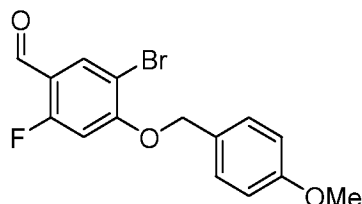
Метод получения 30: 5-Бром-4-этокси-2-фторбензальдегид



К раствору 5-бром-2-фтор-4-гидроксibenзальдегида (5,0 г, 22,83 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (6,31 г, 45,66 ммоль), и раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли йодэтан (5,34 г, 34,24 ммоль), и реакцию перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 5/1) с получением 5-бром-4-этоксibenзальдегида (4,50 г, 79,8% выход) в виде белого твердого вещества.

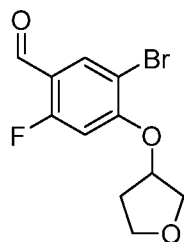
1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,49 (т, 3H), 4,16 (к, 2H), 6,62-6,66 (м, 1H), 8,06 (д, 1H), 10,15 (с, 1H)

Метод получения 31: 5-Бром-2-фтор-4-((4-метоксибензил)окси)бензальдегид



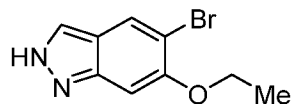
5-бром-2-фтор-4-((4-метоксибензил)окси)бензальдегид получали в виде белого твердого вещества, 9,0 г, 27,1% выход, из 5-бром-2-фтор-4-гидрокси-бензальдегида и 1-(хлорметил)-4-метокси-бензола, следуя методике, описанной в получении 30.

Метод получения 32: 5-Бром-2-фтор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензальдегид



К смеси тетрагидрофуран-3-ил метансульфоната (3,80 г, 22,84 ммоль) и 5-бром-2-фтор-4-гидроксибензальдегида (2,50 г, 11,42 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли K_2CO_3 (4,74 г, 34,26 ммоль), и реакцию перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = от 91/9 до 75/25) с получением 5-бром-2-фтор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензальдегида (520 мг, 14,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 290,9 $[M+H]^+$

Метод получения 33: 5-Бром-6-этоксibenзальдегид

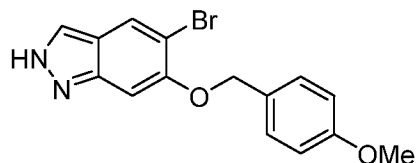


К раствору 5-бром-4-этоксibenзальдегида (Получение 30, 4,50 г, 18,21 ммоль) в ДМСО (60 мл) добавляли K_2CO_3 (2,52 г, 18,21 ммоль) и гидрат гидразина (13,67 г, 273,2 ммоль), и реакцию нагревали при 100°C в течение 16 ч. Охлажденную реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc= 75/25) с получением

5-бром-6-этокси-2Н-индазола (2,20 г, 50,1% выход) в виде желтого твердого вещества.

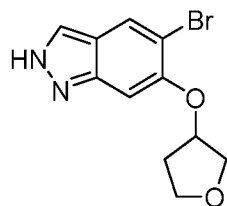
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,49 (т, 3H), 4,16 (к, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 10,30 (с, 1H)

Метод получения 34: 5-Бром-6-((4-метоксибензил)окси)-2Н-индазол



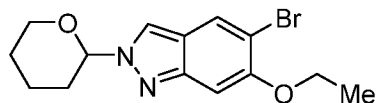
5-Бром-6-((4-метоксибензил)окси)-2Н-индазол получали, 940 мг, 43,0% выход, из 5-бром-2-фтор-4-((4-метоксибензил)окси)бензальдегида (Получение 31) и гидрата гидразина, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 33. ЖХМС $m/z = 334,2$ $[M+H]^+$

Метод получения 35: 5-Бром-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2Н-индазол



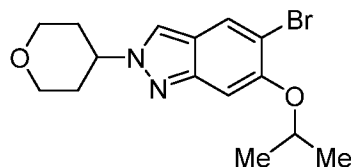
5-Бром-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2Н-индазол получали в виде коричневого масла, 220 мг, 23,7% выход, из 5-бром-2-фтор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензальдегида (Получение 32) и гидрата гидразина, следуя методике, описанной в получении 33. ЖХМС $m/z = 283,0$ $[M+H]^+$

Метод получения 36: 5-Бром-6-этокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазол



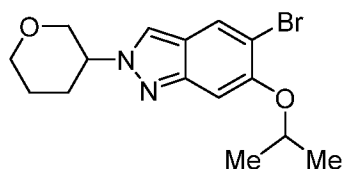
5-Бром-6-этокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазол получали в виде белого масла, 2,5 г, 97,6% выход, из 5-бром-6-этокси-2Н-индазола (Получение 33) и 3,4-дигидро-2Н-пирана, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 7. ЖХМС $m/z = 327,0$ $[M+H]^+$

Метод получения 37: 5-Бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол



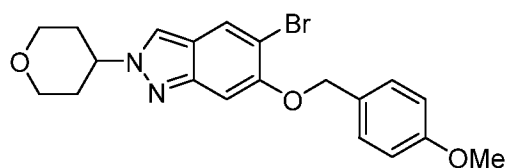
К раствору 5-бром-6-изопропокси-1Н-индазола (Получение 3, 300 мг, 1,18 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат (Получение 27, 302,5 мг, 1,18 ммоль) и K₂CO₃ (326,2 мг, 2,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до к. т., твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием (PE/EtOAc, 82/18) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазола в виде прозрачного масла, 50 мг, 12,5% выход. ЖХМС $m/z = 341,0$ $[M+H]^+$

Метод получения 38: 5-Бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол



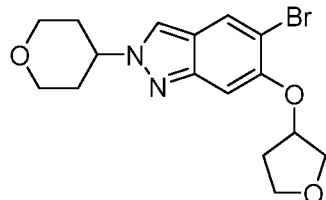
К раствору 5-бром-6-изопропокси-1H-индазола (Получение 3, 1,30 г, 5,10 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-3-ил метансульфонат (2,76 г, 15,30 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,99 г, 15,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *в вакууме*, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 5/1) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-индазола (240 мг, 12,5% выход) в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 339,1 [M+H]⁺.

Метод получения 39: 5-Бром-6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол



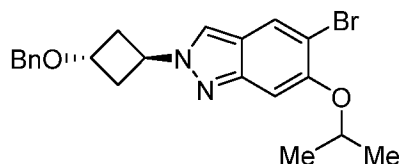
5-Бром-6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол получали, 787 мг, 24,3% выход, из тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфоната (Получение 27) и 5-бром-6-((4-метоксибензил)окси)-2H-индазола (Получение 34), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 38. ЖХМС m/z = 419,0 [M+H]⁺

Метод получения 40: 5-Бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2H-индазол



5-Бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2H-индазол получали в виде коричневого масла, 105 мг, из 5-бром-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2H-индазола (Получение 35) и тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфоната (Получение 27), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 38. ЖХМС m/z = 366,9 [M+H]⁺

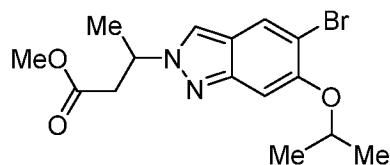
Метод получения 41: 2-((1R,3R)-3-(Бензилокси)циклобутил)-5-бром-6-изопропокси-2H-индазол



К раствору 5-бром-6-изопропокси-1H-индазола (Получение 3, 2,0 г, 7,84 ммоль) и (1s,3s)-3-(бензилокси)циклобутил 4-метилбензолсульфоната (3,21 г, 9,64 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли K₂CO₃ (2,17 г, 15,68 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *в вакууме*, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 95/5 - 75/25) с получением 2-((1R,3R)-3-

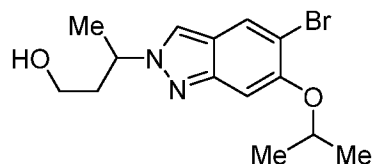
(бензилокси)циклобутил)-5-бром-6-изопропокси-2H-индазола (700 мг, 22% выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,44 (д, 6H), 2,60-2,70 (м, 2H), 2,90-3,00 (м, 2H), 3,85-3,90 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,60-4,70 (м, 1H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 7,30-7,40 (м, 5H), 7,89 (с, 2H).

Метод получения 42: Метил 3-(5-бром-6-изопропокси-2H-индазол-2-ил)бутаноат



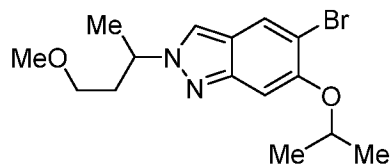
К раствору 5-бром-6-изопропокси-1H-индазола (Получение 3, 500 мг, 1,96 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли метил (E)-бут-2-еноат (294 мг, 2,94 ммоль) и DBU (149 мг, 0,98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 85/15 - 50/50) с получением метил 3-(5-бром-6-изопропокси-2H-индазол-2-ил)бутаноата (400 мг, 57% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ : 1,35-1,45 (м, 6H), 1,60-1,70 (м, 3H), 2,80-2,90 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 4,60-4,70 (м, 1H), 5,00-5,10 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,70-7,80 (м, 2H)

Метод получения 43: 3-(5-Бром-6-изопропокси-2H-индазол-2-ил)бутан-1-ол



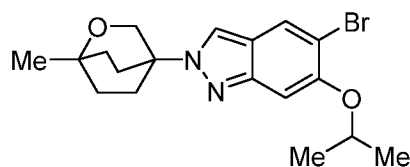
К раствору метил 3-(5-бром-6-изопропокси-2H-индазол-2-ил)бутаноата (Получение 42, 400 мг, 1,13 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли NaBH_4 (128 мг, 3,39 ммоль) и CaCl_2 (124 мг, 1,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 3-(5-бром-6-изопропокси-2H-индазол-2-ил)бутан-1-ола (300 мг, 81% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z = 328,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Метод получения 44: 5-Бром-6-изопропокси-2-(4-метоксибутан-2-ил)-2H-индазол



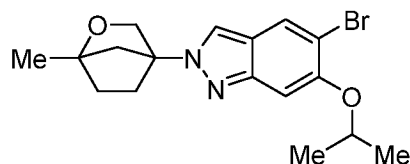
К раствору 3-(5-бром-6-изопропокси-2H-индазол-2-ил)бутан-1-ола (Получение 43, 300 мг, 0,92 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaH (55 мг, 1,38 ммоль, 60% чистоты) при 0°C, и раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли йодметан (1,64 г, 11,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl водн. (30 мл) и NH_4OH (28% масс./масс., 5 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 85/15 - 50/50) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(4-метоксибутан-2-ил)-2H-индазола (150 мг, 48% выход) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z = 342,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Метод получения 45: 5-Бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазол



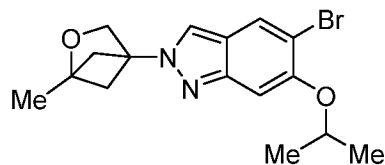
1-Метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-амин гидрохлорид (123 мг, 0,69 ммоль) добавляли одной порцией, а затем TEA (70,3 мг, 0,69 ммоль) к раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитро-бензальдегида (200 мг, 0,69 ммоль) в изопропанол (4 мл), сосуд герметично закрывали, и полученный желтый раствор нагревали до 80°C с перемешиванием в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и P(n-Bu)₃ (421,4 мг, 2,08 ммоль) добавляли одной порцией. Сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 80°C дополнительно 16 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc (10 мл), промывали насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл), соевым раствором (10 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане 0/100 – 50/50) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазола (121,6 мг, 46,2% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 380,3 [M+H]^+$

Метод получения 46: 5-Бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол



1-Метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-амин гидрохлорид (290 мг, 1,77 ммоль) добавляли одной порцией, а затем TEA (179,3 мг, 1,77 ммоль) к раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитро-бензальдегида (510,5 мг, 1,77 ммоль) в изопропанол (6 мл), сосуд герметично закрывали, и полученный желтый раствор нагревали до 80°C с перемешиванием в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и P(n-Bu)₃ (1,08 г, 5,32 ммоль) добавляли одной порцией. Сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение дополнительных 16 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc (15 мл), промывали насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл), соевым раствором (10 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане 0/100 – 50/50) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазола (308,2 мг, 47,7% выход) в виде желтого твердого вещества.

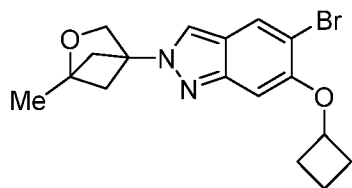
Метод получения 47: 5-Бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол



1-Метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин гидрохлорид (1,04 г, 6,94 ммоль) добавляли одной порцией, а затем TEA (702,5 мг, 6,94 ммоль) к раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитро-бензальдегида (2,0 г, 6,94 ммоль) в изопропанол (15 мл), сосуд герметично закрывали, и полученный желтый раствор нагревали до 80°C с перемешиванием в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и P(n-Bu)₃ (4,21 г, 20,82 ммоль) добавляли одной порцией. Сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение дополнительных 16 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc (30 мл), промывали насыщенным раствором NH₄Cl (15 мл), соевым раствором (15 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Раствор фильтровали,

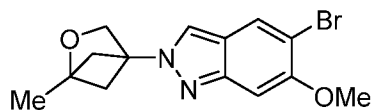
и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане 0/100 – 50/50) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазола (901 мг, 37,0% выход) в виде оранжево-желтого твердого вещества.

Метод получения 48: 5-Бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол



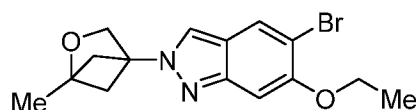
1-Метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин гидрохлорид (99,7 мг, 0,67 ммоль) добавляли одной порцией, а затем TEA (67,4 мг, 0,67 ммоль) к раствору 5-бром-4-(циклобутокси)-2-нитро-бензальдегида (200 мг, 0,67 ммоль) в изопропанол (4 мл), сосуд герметично закрывали и полученный желтый раствор нагревали до 80°C с перемешиванием в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и P(n-Bu)₃ (404,5 мг, 2,0 ммоль) добавляли одной порцией. Сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 80°C дополнительно 16 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc (10 мл), промывали насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл), соевым раствором (10 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане 0/100 – 50/50) с получением 5-бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазола (216 мг, 89,4% выход) в виде оранжево-коричневого твердого вещества.

Метод получения 49: 5-Бром-6-метоксн-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол



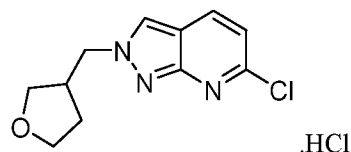
Часть А: К охлажденному на льду раствору 5-бром-4-фтор-2-нитро-бензальдегида (552 мг, 2,23 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли метоксид натрия (180,4 мг, 3,34 ммоль), и раствор перемешивали при к. т. в течение 8 ч. Реакцию гасили ледяной водой, суспензию экстрагировали EtOAc (20 мл x 3) и объединенные органические слои сушили безводным MgSO₄. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-4-метокси-2-нитро-бензальдегида (564 мг, 97,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

Часть В: 1-Метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин гидрохлорид (324,7 мг, 2,17 ммоль) добавляли одной порцией, а затем TEA (219,6 мг, 2,17 ммоль) к раствору 5-бром-4-метокси-2-нитро-бензальдегида (564 мг, 2,17 ммоль) в изопропанол (6 мл), сосуд герметично закрывали, и полученный желтый раствор нагревали до 80°C с перемешиванием в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и P(n-Bu)₃ (1,32 г, 6,51 ммоль) добавляли одной порцией. Сосуд герметично закрывали, и раствор оранжевого цвета перемешивали при 80°C в течение дополнительных 16 ч. Смесь охлаждали до к. т. и разбавляли EtOAc (20 мл). Органические вещества промывали насыщенным раствором NH₄Cl (15 мл), соевым раствором (15 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане 0/100 - 50/50) с получением 5-бром-6-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазола (154,4 мг, 22,0% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

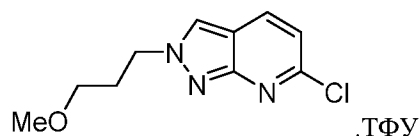
Метод получения 50: 5-Бром-6-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол

Часть А: К охлажденному на льду раствору 5-бром-4-фтор-2-нитро-бензальдегида (300 мг, 1,21 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли этоксид натрия (123,5 мг, 1,81 ммоль), и раствор перемешивали при к. т. в течение 8 ч. Реакцию гасили ледяной водой, суспензию экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), и объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (0-30% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане) с получением 5-бром-4-этокси-2-нитро-бензальдегида (135,6 мг, 40,9% выход) в виде желтого твердого вещества.

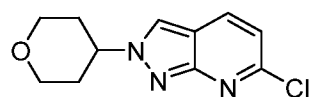
Часть В: 5-Бром-6-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол получали, 144,3 мг, 30,4% выход, в виде оранжевого твердого вещества, из 5-бром-4-этокси-2-нитро-бензальдегида и 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин гидрохлорида, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 49, Часть В.

Метод получения 51: 6-Хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридина гидрохлорид

К раствору 6-хлор-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридина (2,0 г, 13,02 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (8,49 г, 26,04 ммоль) и (тетрагидрофуран-3-ил)метил метансульфонат (3,05 г, 16,93 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (Phenomenex Synergi C18 150 x 30 μm , 4 мм; MeCN/ H_2O + 0,05% HCl; 24-34%) с получением 6-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридина (240 мг, 7,8% выход) в виде желтого твердого вещества.

Метод получения 52: 6-Хлор-2-(3-метоксипропил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин трифторацетат

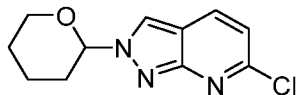
6-Хлор-2-(3-метоксипропил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин получали в виде коричневого твердого вещества, 1,70 г, 11,4% выход, из 6-хлор-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридина и 3-метоксипропилбромид, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 51, за исключением того, что неочищенный продукт очищали преп-ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 250 x 50 мм, 10 μm , MeCN/ H_2O + 0,1% ТФУ; 20-60%).

Метод получения 53: 6-Хлор-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин

6-Хлор-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин получали в виде желтого твердого

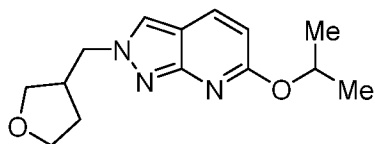
вещества, 900 мг, 89,2% выход, из 6-хлор-2Н-пиразол[3,4-*b*]пиридина и тетрагидро-2Н-пиран-4-ила 4-метилбензолсульфоната (Получение 27), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 51, за исключением того, что неочищенный продукт очищали преп-ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 150 x 40 мм x 10 μ м, MeCN/H₂O + 0,1% ТФУ; 24-44%). ЖХМС m/z = 238,0 [M+H]⁺

Метод получения 54: 6-Хлор-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин



6-Хлор-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин получали в виде желтого масла, 1,40 г, 90,1% выход, из 6-хлор-2Н-пиразол[3,4-*b*]пиридина и 3,4-дигидро-2Н-пирана, следуя методике, описанной в получении 7. ЖХМС m/z = 237,9 [M+H]⁺

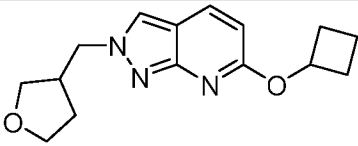
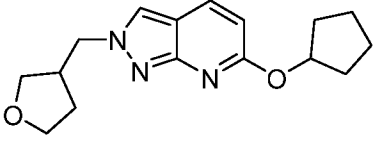
Метод получения 55: 6-Изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин

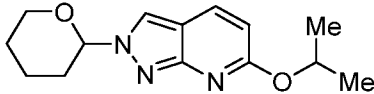
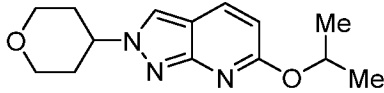
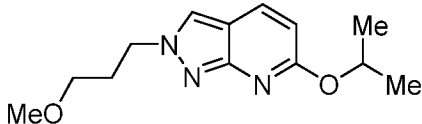


К раствору 6-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (Получение 51, 252,4 мг, 1,05 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaN (168 мг, 4,20 ммоль, 60% чистоты), и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли изопропанол (250 мг, 1,05 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакцию гасили водой (одна капля), затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc 50/50) с получением 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (130 мг, 47,4% выход) в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 262,0 [M+H]⁺.

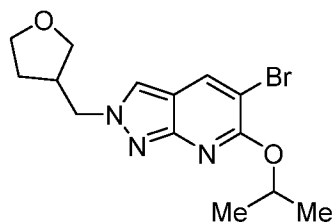
Методы получения 56–60

Следующие соединения получали из соответствующего 6-хлорпиразоло[3,4-*b*]пиридина и спирта, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 55.

Метод получения №	Структура, Название, Исходные вещества (SM), Выход, Данные
56	 6-Циклобутокс-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин SM: 6-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин (Получение 51) и циклобутанол желтое масло, 1,50 г, 65,2% выход. ЖХМС m/z = 274,4 [M+H]⁺
57	 6-Циклопентилокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин

	SM: 6-хлор-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин (Получение 51) и цикlopентанол желтое масло, 1,30 г, 80,6 % выход. ЖХМС $m/z = 288,7 [M+H]^+$
58	 6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин SM: 6-хлор-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин (Получение 54) и изoproпaнол желтое масло, 1,1 г, 68,9 % выход. ЖХМС $m/z = 262,0 [M+H]^+$
59	 6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин SM: 6-хлор-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин (Получение 53) и изoproпaнол желтое твердое вещество, 700 мг, выход 65,6 %. ЖХМС $m/z = 262,0 [M+H]^+$
60	 6-Изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин SM: 6-хлор-2-(3-метоксипропил)-2Н-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин (Получение 52) и изoproпaнол желтое твердое вещество, 1,5 г, выход 77,7 %. ЖХМС $m/z = 250,1 [M+H]^+$

Получение 61: 5-Бром-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина

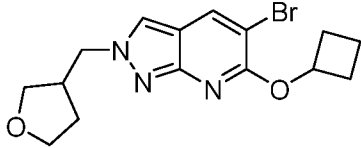
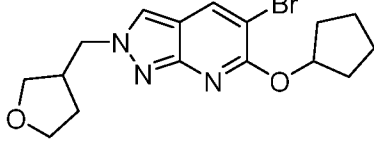
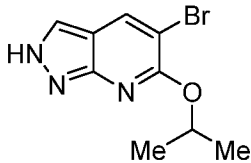
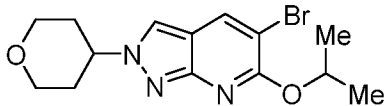
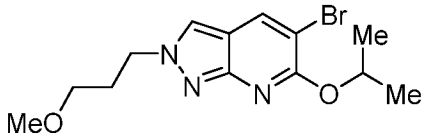


К раствору 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (Получение 55, 1,96 г, 7,5 ммоль) в АсОН (40 мл) добавляли Br₂ (1,2 г, 7,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакцию концентрировали *в вакууме*, остаток гасили насыщенным водн. NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 2). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc = 34/66) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (1,3 г, 46% выход) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z = 339,9 [M+H]^+$

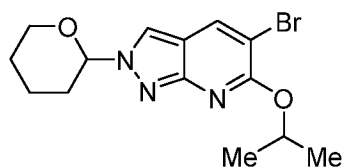
Методы получения 62–66

Следующие соединения получали из соответствующего пиразоло[3,4-*b*]пиридина, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 61.

Метод	Структура, Название, Исходные вещества (SM), Выход, Данные
-------	--

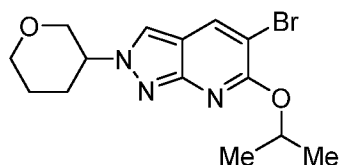
получения №	
62	 5-Бром-6-циклобутокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин SM: 6-циклобутокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 56) желтое твердое вещество, 1,40 g, выход 65,2%. ЖХМС m/z = 353,9 [M+H]⁺
63	 5-Бром-6-циклопентилокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин SM: 6-циклопентилокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 57) желтое твердое вещество, 1,15 g, выход 62,6%. ЖХМС m/z = 366,5 [M+H]⁺
64	 5-Бром-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин SM: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 58) белое твердое вещество, 280 мг, 25,9% выход. ЖХМС m/z = 257,9 [M+H]⁺
65	 5-Бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин SM: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 59) желтое твердое вещество. ЖХМС m/z = 340,0 [M+H]⁺
66	 5-Бром-6-изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин SM: 6-Изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 60) желтое масло, 700 мг, 33,96% выход. ЖХМС m/z = 329,9 [M+H]⁺

Метод получения 67: 5-Бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



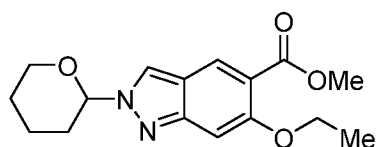
5-Бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин получали в виде бесцветного масла, 350 мг, 91,5% выход, из 5-бром-6-изопропокси-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (Получение 64) и 3,4-дигидро-2Н-пирана, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 7. ЖХМС $m/z = 339,9$ $[M+H]^+$

Метод получения 68: 5-Бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин



К раствору 5-бром-6-изопропокси-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (Получение 64, 1,20 г, 4,69 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли K_2CO_3 (1,30 г, 9,38 ммоль) и тетрагидро-2Н-пиран-3-ила метансульфонат (3,38 г, 18,76 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Охлажденную смесь концентрировали *в вакууме*, остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc от 75:25 до 0:100) с получением 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (150 мг, 8,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 340,2$ $[M+H]^+$

Метод получения 69: Метил 6-этокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат

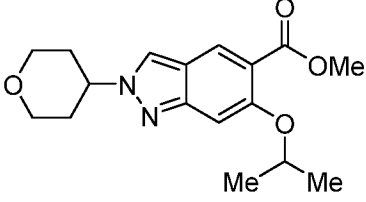
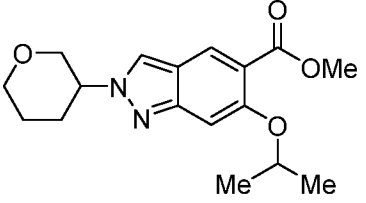
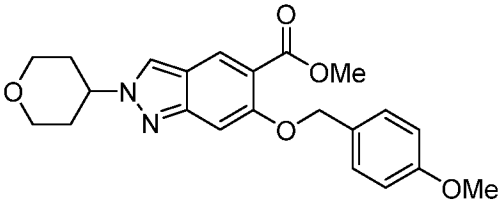
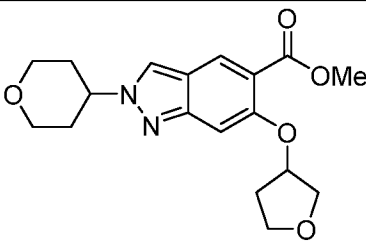


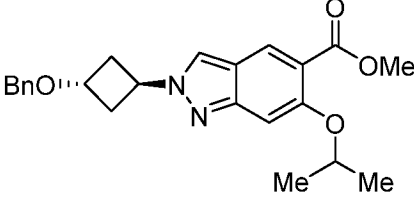
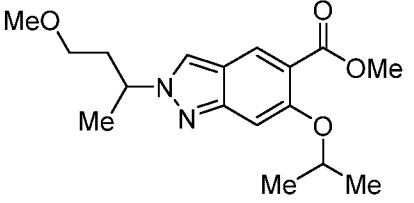
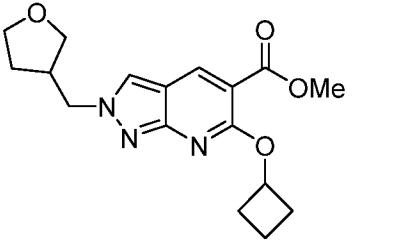
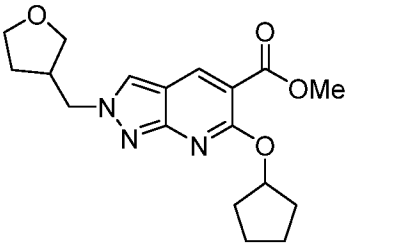
К раствору 5-бром-6-этокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазола (Получение 36, 2,20 г, 6,77 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (495,4 мг, 0,68 ммоль) и TEA (6,85 г, 67,7 ммоль), к реакции добавляли CO, затем перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч. Охлажденную смесь фильтровали через Celite®, фильтрат концентрировали *в вакууме*, и остаток очищали Combiflash® (PE/EA = 85/15) с получением метил 6-этокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (1,90 г, 92,2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 305,1$ $[M+H]^+$

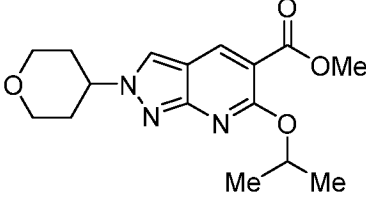
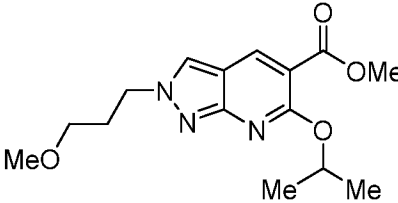
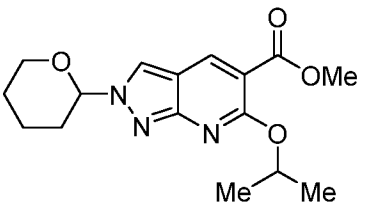
Методы получения 70–80

Соединения в следующей таблице получали из подходящего бромида, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 69.

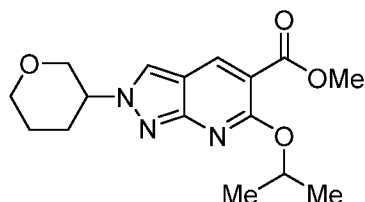
Метод получения №	Структура/Название/Исходный бромид (SM)/Выход/Данные

70	 Метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат SM: 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол (Получение 37) 130 мг, 41,6% выход, в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 319,0 [M+H]^+$
71	 Метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат SM: 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол (Получение 38) 300 мг, 65,2% выход. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,41 (д, 6H), 1,80-1,85 (м, 2H), 2,30-2,35 (м, 2H), 3,62-3,68 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,91-3,97 (м, 2H), 4,20 (дд, 1H), 4,52-4,57 (м, 1H), 4,59-4,63 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,13 (с, 1H)
72	 Метил 6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат SM: 5-бром-6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол (Получение 39) 540 мг, выход 61,3 %, в виде желтого масла. ЖХМС $m/z = 397,1 [M+H]^+$
73	 Метил 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2Н-индазол-5-карбоксилат SM: 5-бром-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2Н-индазол (Получение 40) коричневое масло, 85 мг, 75,5% выход. ЖХМС $m/z = 347,0 [M+H]^+$

74	 Метил 2-((1r,3r)-3-(бензилокси)циклобутил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксилат SM: 2-((1r,3r)-3-(бензилокси)циклобутил)-5-бром-6-изопропокси-2H-индазол (Получение 41) Бесцветное масло, 600 мг, 90,0% выход. ЖХМС $m/z = 395,1$ $[M+H]^+$
75	 Метил 6-изопропокси-2-(4-метоксибутан-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат SM: 5-бром-6-изопропокси-2-(4-метоксибутан-2-ил)-2H-индазол (Получение 44) 170 мг, 86,0% выход, желтое масло. ЖХМС $m/z = 321,0$ $[M+H]^+$
76	 Метил 6-циклобутоксид-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат SM: 5-бром-6-циклобутоксид-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 62) Оранжевое твердое вещество, 1,10 г, 75,3% выход. ЖХМС $m/z = 332,4$ $[M+H]^+$
77	 Метил 6-циклопентилтиокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат SM: 5-бром-6-циклопентилтиокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 63) Оранжевое твердое вещество, 400 мг, 29,5% выход. ЖХМС $m/z = 346,6$ $[M+H]^+$

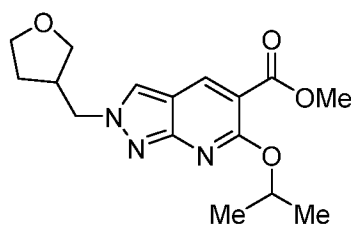
78	 Метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат SM: 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 65) Желтое масло, 80 мг, 98,7% выход. ЖХМС $m/z = 320,0 [M+H]^+$
79	 Метил 6-изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат SM: 5-бром-6-изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 66) желтое масло, 600 мг, 91,1% выход. ЖХМС $m/z = 308,0 [M+H]^+$
80	 Метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат SM: 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (Получение 67) 280 мг, выход 90,4 % в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 320,0 [M+H]^+$

Метод получения 81: Метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



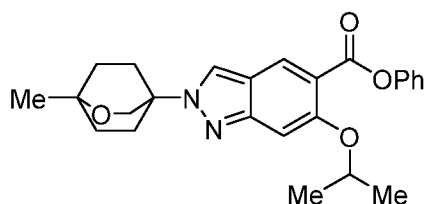
К раствору 5-бром-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (Получение 68, 150 мг, 0,44 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли TEA (446,2 мг, 4,41 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (32,3 мг, 0,044 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 14 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и остаток очищали Combiflash® (PE/EtOAc от 75/25 до 0/100) с получением метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (70 мг, 44,7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 320,3 [M+H]^+$

Метод получения 82: Метил 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилат



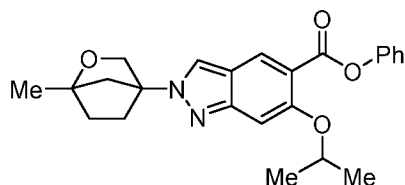
К раствору 5-бром-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридина (Получение 61, 90 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли TEA (267,7 мг, 2,65 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (38,7 мг, 0,053 ммоль) в атмосфере N₂, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 14 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и остаток очищали преп-ТСХ (PE/EtOAc = 34/66) с получением метил 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата (80 мг, 93,1% выход) в виде коричневого масла. ЖХМС m/z = 320,0 [M+H]⁺

Метод получения 83: Фенил 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат



N,N-Диэтилэтанамин (81,1 мг, 0,80 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2Н-индазола (Получение 45, 121,6 мг, 0,321 ммоль), Pd(OAc)₂ (7,2 мг, 0,032 ммоль), Xantphos (37,1 мг, 0,064 ммоль) и фенилформиата (97,9 мг, 0,80 ммоль) в MeCN (3 мл) при к. т. Смесь герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали автоматической системой очистки Isco® (EtOAc в гептане 0/100 - 80/20) с получением фенил 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (98,8 мг, 73,3% выход) в виде оранжево-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 421,2 [M+H]⁺

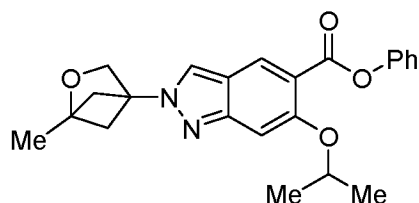
Метод получения 84: Фенил 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат



N,N-Диэтилэтанамин (213,5 мг, 2,11 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазола (Получение 46, 308,2 мг, 0,844 ммоль), Pd(OAc)₂ (18,9 мг, 0,084 ммоль), Xantphos (97,6 мг, 0,169 ммоль) и фенилформиата (257,6 мг, 2,11 ммоль) в MeCN (6 мл) при к. т. Смесь герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали автоматической системой очистки Isco® (3:1 EtOAc:EtOH в гептанах 0/100 - 50/50) с получением фенил 6-изопропокси-2-(1-

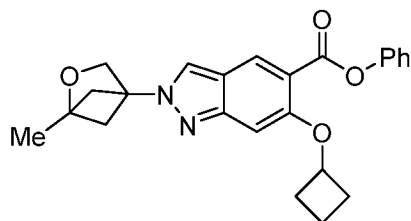
метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (258,3 мг, 75,3% выход) в виде желтой камеди. ЖХМС $m/z = 407,3$ $[M+H]^+$

Метод получения 85: Фенил 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат



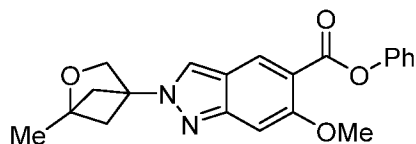
N,N-Диэтилэтанамина (650,2 мг, 6,42 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазола (Получение 47, 901 мг, 2,57 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (57,7 мг, 0,257 ммоль), Xantphos (297,4 мг, 0,514 ммоль) и фенилформиата (784,6 мг, 6,42 ммоль) в MeCN (9 мл) при к. т. Смесь герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали автоматической системой очистки Isco® (3:1 EtOAc:EtOH в гептанах 0/100 - 50/50) с получением фенил 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (631 мг, 62,6% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 393,3$ $[M+H]^+$

Метод получения 86: Фенил 6-циклобутокс-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат

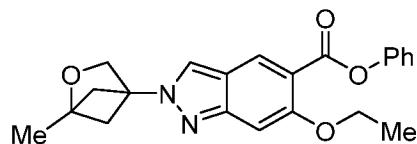


N,N-Диэтилэтанамина (150,6 мг, 1,49 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-6-циклобутокс-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазола (Получение 48, 216,3 мг, 0,595 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (13,3 мг, 0,06 ммоль), Xantphos (68,9 мг, 0,119 ммоль) и фенилформиата (181,8 мг, 1,49 ммоль) в MeCN (4 мл) при к. т. Смесь герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали автоматической системой очистки Isco® (3:1 EtOAc:EtOH в гептанах 0/100 - 50/50) с получением фенил 6-циклобутокс-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (208 мг, 86,4% выход) в виде оранжево-желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 405,2$ $[M+H]^+$

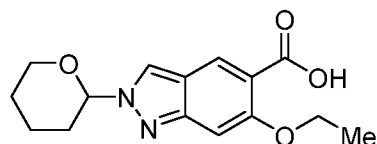
Метод получения 87: Фенил 6-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат



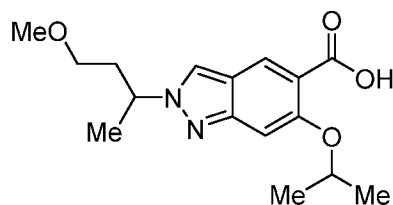
Фенил 6-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат получали из 5-бром-6-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазола (Получение 49), следуя методике, описанной в получении 86.

Получение 88: фенил 6-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат

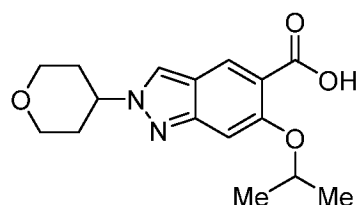
Фенил 6-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилат получали из 5-бром-6-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазола (Получение 50), следуя методике, описанной в получении 86.

Метод получения 89: 6-Этокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота

К раствору метил 6-этокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 69, 1,90 г, 6,24 ммоль) в H₂O (8 мл), MeOH (8 мл) и THF (8 мл) добавляли NaOH (748,8 мг, 18,72 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, осадок разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Водную фазу подкисляли до pH 3 с применением 1М HCl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-этокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (1,70 г, 93,8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 290,9$ [M+H]⁺

Метод получения 90: 6-Изопропокси-2-(4-метоксибутан-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота

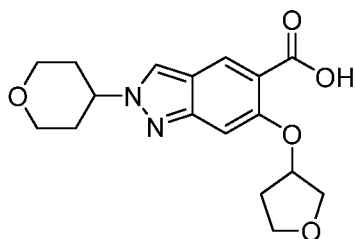
К раствору метил 6-изопропокси-2-(4-метоксибутан-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 75, 170 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) добавляли NaOH (64 мг, 1,59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали *в вакууме*, водную фазу подкисляли до pH 3 с применением HCl (1М) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 92,0% выход) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z = 307,2$ [M+H]⁺

Метод получения 91: 6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота

6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества, 290 мг, неочищенного, из метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-

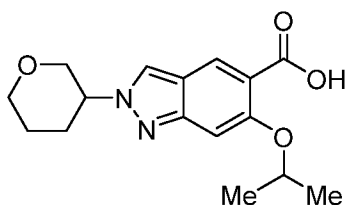
индазол-5-карбоксилата (Получение 70), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 90. ЖХМС $m/z = 305,0$ $[M+H]^+$

Метод получения 92: 2-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2Н-индазол-5-карбоновую кислоту



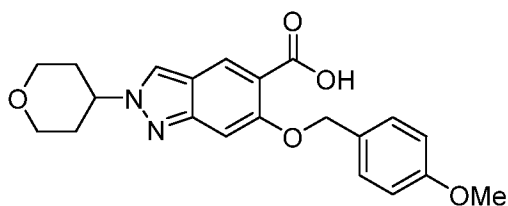
2-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2Н-индазол-5-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества, 70 мг, неочищенного, из метил 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 73), следуя методике, описанной в получении 90. ЖХМС $m/z = 355,0$ $[M+H]^+$

Метод получения 93: 6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота



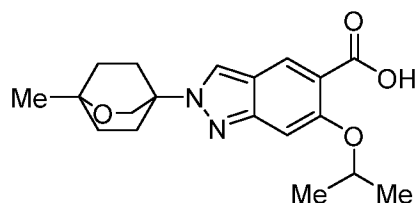
К раствору метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 71, 300 мг, 0,94 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (118,6 мг, 2,83 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с использованием 1М HCl водн., концентрированной *в вакууме*, и остаток лиофилизировали с получением 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (280 мг, неочищенной) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 304,9$ $[M+H]^+$

Метод получения 94: 6-((4-Метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота



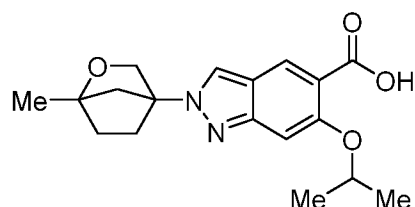
К раствору метил 6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 72, 558,2 мг, 1,36 ммоль) в MeOH (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (32,6 мг, 1,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Смесь подкисляли до pH 3 с использованием 1М HCl, затем концентрировали *в вакууме*. Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (790 мг, неочищенной) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 383,1$ $[M+H]^+$

Метод получения 95: 6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая

кислота

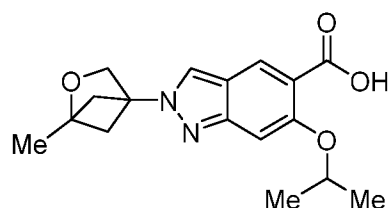
К раствору фенил 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 83, 98,8 мг, 0,24 ммоль) в H₂O (0,5 мл) и THF (1,50 мл) добавляли LiOH·H₂O (49,3 мг, 1,17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали с применением 1М HCl, затем экстрагировали EtOAc (8 мл x 3). Объединенные органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (102 мг, неочищенной), которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 345,2 [M+H]⁺

Метод получения 96: 6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота



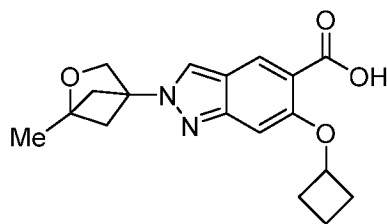
К раствору фенил 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 84, 258,3 мг, 0,64 ммоль) в H₂O (1 мл) и THF (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (53,3 мг, 1,27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали с применением 1М HCl, затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (233 мг, неочищенной) в виде желтой камеди, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 331,1 [M+H]⁺

Метод получения 97: 6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота



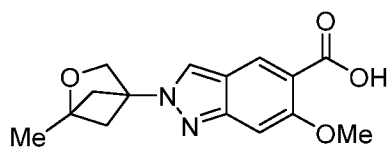
К раствору фенил 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 85, 631 мг, 1,61 ммоль) в H₂O (2 мл) и THF (6 мл) добавляли LiOH·H₂O (135,1 мг, 3,22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали с применением 1М HCl, затем экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (766 мг, неочищенной) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 317,1 [M+H]⁺

Метод получения 98: 6-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота



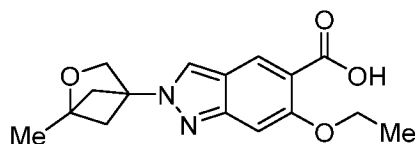
К раствору фенил 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 86, 208 мг, 0,514 ммоль) в H₂O (1 мл) и THF (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (43,2 мг, 1,03 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали с применением 1М HCl, затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические вещества сушили MgSO₄, фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (190 мг, неочищенной), которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 329,1 [M+H]⁺

Метод получения 99: 6-Метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота



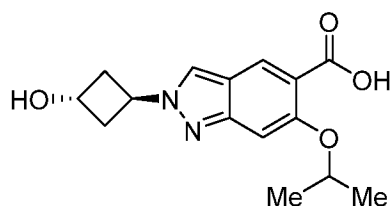
6-Метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновую кислоту получали из фенил 6-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 87), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 98.

Метод получения 100: 6-Этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота



6-Этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновую кислоту получали из фенил 6-этоксид-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 88), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 98.

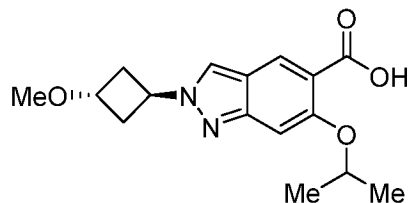
Метод получения 101: 2-((1г,3г)-3-Гидроксициклобутил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоновая кислота



К раствору метил 2-((1г,3г)-3-(бензилокси)циклобутил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксилата (Получение 74, 600 мг, 1,52 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10% чистоты, влажный), и

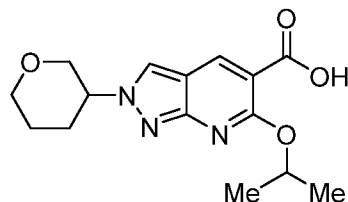
реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере H₂ (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через Celite®, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)-6-изопропокси-2*H*-индазол-5-карбоновой кислоты (350 мг, 76% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z = 304,9$ [M+H]⁺

Метод получения 102: 6-Изопропокси-2-((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутил)-2*H*-индазол-5-карбоновая кислота



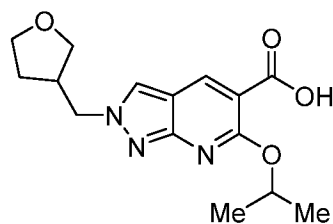
К раствору метил 2-((1*r*,3*r*)-3-(гидрокси)циклобутил)-6-изопропокси-2*H*-индазол-5-карбоксилата (Получение 101, 350 мг, 1,15 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaN (92 мг, 2,30 ммоль, 60% чистоты) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли йодметан (1,17 г, 8,24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (30 мл) и NH₄OH (28% масса/масса, 5 мл), затем экстрагировали EtOAc (30 мл). Водный слой подкисляли до pH 3 с использованием 1*M* HCl, затем экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-((1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутил)-2*H*-индазол-5-карбоновой кислоты (300 мг, 73% выход) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z = 304,9$ [M+H]⁺

Метод получения 103: 6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



К раствору метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилата (Получение 81, 70 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (17,5 мг, 0,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, а остаток подкисляли водным KHSO₄ до pH < 7 и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты (65 мг, неочищенной) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 306,3$ [M+H]⁺

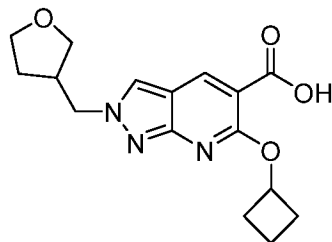
Метод получения 104: 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



К раствору метил 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-

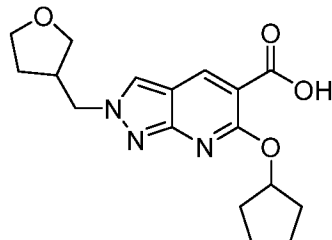
карбоксилата (Получение 82, 80 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляли NaOH (20 мг, 0,50 ммоль) при 20°C, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали *в вакууме* с удалением MeOH, раствор нейтрализовали с применением водн. KHSO₄, затем выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (50 мг, 98,1% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,33 (д, 6H), 1,58-1,67 (м, 1H), 1,88-1,97 (м, 1H), 2,81-2,88 (м, 1H), 3,47-3,53 (м, 1H), 3,61-3,70 (м, 2H), 3,75-3,81 (м, 1H), 4,35 (д, 2H), 5,35-5,42 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,51 (с, 1H)

Метод получения 105: 6-Циклобутокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



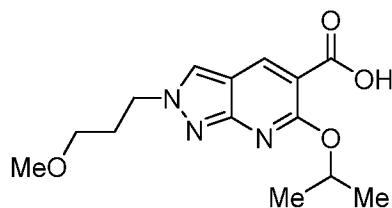
К раствору метил 6-циклобутокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (Получение 76, 600 мг, 1,81 ммоль) в MeOH (5 мл) и воде (5 мл) добавляли NaOH (144,8 мг, 3,62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч. Смесь концентрировали *в вакууме*, и водный остаток подкисляли водным KHSO₄ до pH < 7, затем выпаривали при пониженном давлении с получением 6-циклобутокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (550 мг, неочищенной) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 318,4 [M+H]⁺

Метод получения 106: 6-(Циклопентилокси)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



6-(Циклопентилокси)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества, 350 мг, 82,0% выход, из метил 6-(циклопентилокси)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (Получение 77), следуя методике, описанной в получении 105. ЖХМС m/z = 332,3 [M+H]⁺

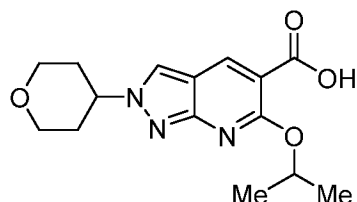
Метод получения 107: 6-Изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота



6-Изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту получали в виде

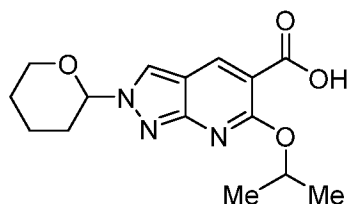
белого твердого вещества из метил 6-изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата (Получение 79), следуя методике, описанной в получении 105. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,33 (д, 6H), 2,08-2,15 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,28-3,30 (м, 2H), 4,38 (т, 2H), 5,34-5,41 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,50 (с, 1H).

Метод получения 108: 6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновая кислота



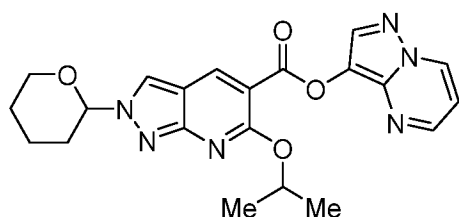
6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества, 190 мг, 99,4% выход, из метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата (Получение 78), следуя методике, описанной в получении 105. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ : 1,43 (д, 6H), 2,13-2,16 (м, 2H), 2,19-2,28 (м, 2H), 3,60-3,66 (м, 2H), 4,09-4,13 (м, 2H), 4,63-4,70 (м, 1H), 5,51-5,56 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,64 (с, 1H)

Метод получения 109: 6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновая кислота



6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества, 290 мг, неочищенного, из метил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата (Получение 80), следуя методике, описанной в получении 105. ЖХМС $m/z = 306,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Метод получения 110: Пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилат

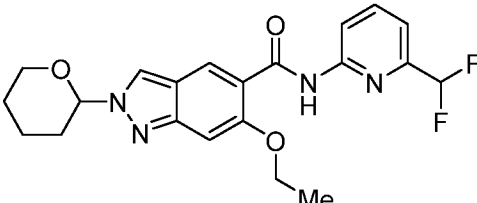
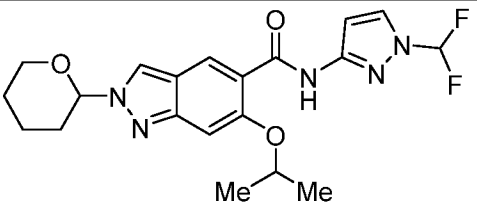
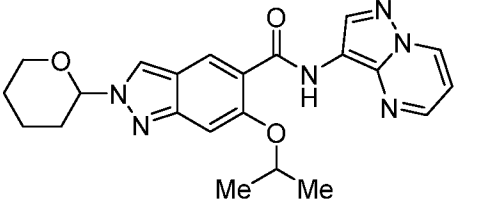


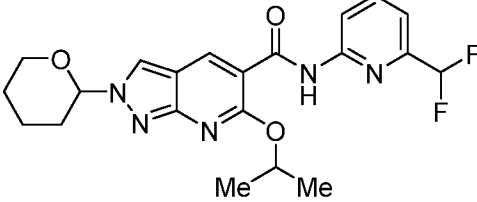
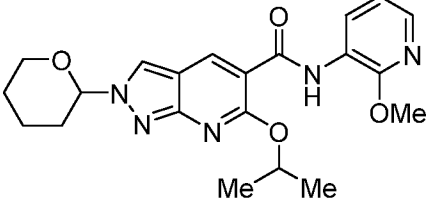
К раствору 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (Получение 109, 1,70 г, 5,57 ммоль) в пиridине (10 мл) добавляли пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (1,49 г, 11,14 ммоль) и ТЗР® (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, остаток разбавляли водным NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали Combiflash® ($\text{PE}:\text{EtOAc} = 75/25 - 0/100$) с получением пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-

карбоксилата (1,80 г, 68,9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 422,3$ $[M+H]^+$

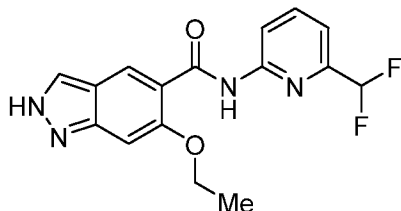
Методы получения 111–115

Следующие соединения получали из подходящей карбоновой кислоты и амина, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 110.

Метод получения №	Структура, Название, Исходные вещества (SM), Выход, Данные
111	 N-(6-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-6-этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид SM: 6-Этокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 89) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амин белое твердое вещество, 300 мг, выход 59,8 % ЖХМС $m/z = 417,0$ $[M+H]^+$
112	 N-(1-(Дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид SM: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 13) и 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин коричневое твердое вещество, 320 мг, 79,0% выход. ЖХМС $m/z = 411,0$ $[M+H]^+$
113	 6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид SM: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 13) и пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин белое твердое вещество, 300 мг, выход 86,9 % ЖХМС $m/z = 421,1$ $[M+H]^+$

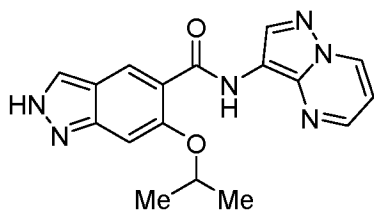
114	 N-(6-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида SM: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин и 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 109) белое твердое вещество, 330 мг, выход 80,5 % ЖХМС $m/z = 432,1$ $[M+H]^+$
115	 6-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида SM: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 109) и 2-метоксипиридин-3-амин белое твердое вещество, 227 мг, выход 66,0 % ЖХМС $m/z = 412,0$ $[M+H]^+$

Метод получения 116: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-этокси-2H-индазол-5-карбоксамида



К раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-этокси-2H-индазол-5-карбоксамида (Получение 111, 400 мг, 0,96 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 4М HCl/EtOAc (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток нейтрализовали с применением NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-этокси-2H-индазол-5-карбоксамида (300 мг, 94,0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 332,9$ $[M+H]^+$

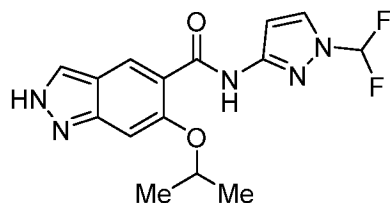
Метод получения 117: 6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида



6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида получали в виде коричневого

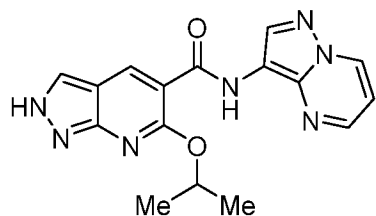
твёрдого вещества, 170 мг, 70,8% выход, из 6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида (Получение 113), следуя методике, описанной в получении 116. ЖХМС $m/z = 337,0$ $[M+H]^+$

Метод получения 118: N-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксамида



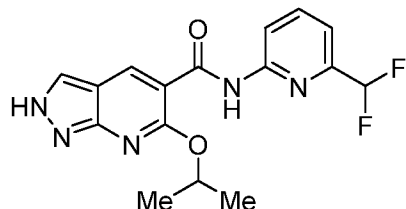
N-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксамида получали в виде коричневого твёрдого вещества, 210 мг, неочищенного, из N-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида (Получение 112), следуя методике, описанной в получении 116.

Метод получения 119: 6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксамида



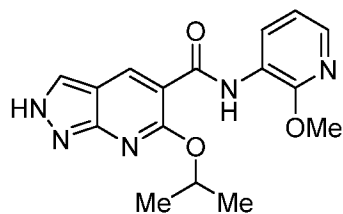
К раствору пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ила 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата (Получение 110, 1,70 г, 4,03 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли ТФУ (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч. Реакцию нейтрализовали с применением насыщенного водн. NaHCO_3 (120 мл) и экстрагировали ДХМ (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали Combiflash® (PE:EtOAc = 75/25 - 100/0) с получением 6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксамида (1,10 г, 72,7% выход) в виде желтого твёрдого вещества. ЖХМС $m/z = 338,2$ $[M+H]^+$

Метод получения 120: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксамида



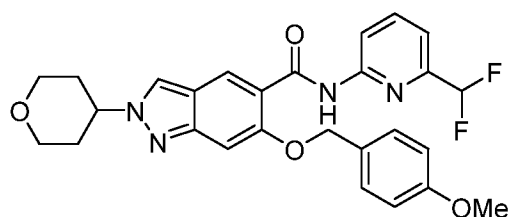
N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксамида получали в виде белого твёрдого вещества, 130 мг, 59,8% выход, из N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксамида (Получение 114), следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 119, за исключением того, что соединение очищали преп-ТСХ (PE/EtOAc = 2/1). ЖХМС $m/z = 348,0$ $[M+H]^+$

Метод получения 121: 6-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-

карбоксамид

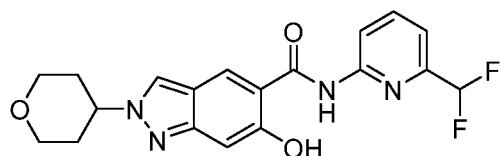
6-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид получали в виде белого твердого вещества, 98 мг, 66,8% выход, из 6-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида (Получение 115), следуя методике, описанной в получении 119. ЖХМС $m/z = 327,9 [M+H]^+$

Метод получения 122: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



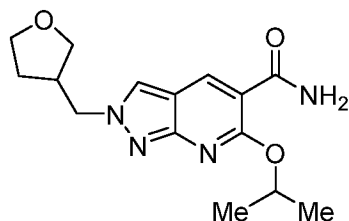
N-(6-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид получали, 250 мг, 43,0% выход, из 6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (Получение 94) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амин, следуя методике, аналогичной той, которая была описана в получении 110.

Метод получения 123: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



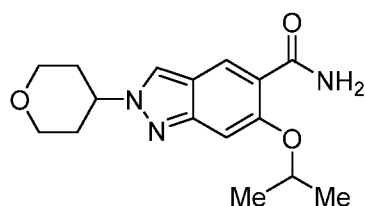
Раствор N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-((4-метоксибензил)окси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Получение 122, 590 мг, 1,16 ммоль) в ТФУ (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток нейтрализовали с применением водн. NaHCO_3 (10 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (387 мг, 77,3% выход). ЖХМС $m/z = 389,1 [M+H]^+$

Метод получения 124: 6-Изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



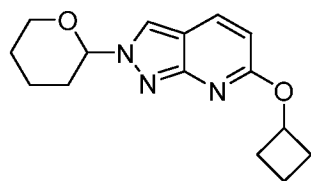
К раствору 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты (Получение 104, 1,0 г, 0,56 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли SOCl_2 (79,5 мг, 0,67 ммоль) и каплю DMF при 0°C в атмосфере N_2 , и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток разбавляли THF (5 мл) и добавляли NH_4OH (697,0 мг, 5,57 ммоль, 28% чистоты). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (150 мг, 85,9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z = 305,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Метод получения 125: 6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид



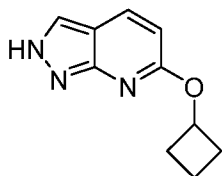
6-Изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид получали в виде белого твердого вещества, 100 мг, неочищенного, из 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (Получение 91), следуя методике, описанной в получении 124. ЖХМС $m/z = 304,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Метод получения 126: 6-Циклобутокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин



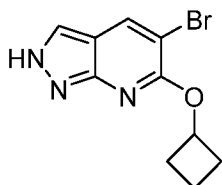
К раствору циклобутанола (14,56 г, 201,9 ммоль, 15,83 мл, 6,0 экв.) в THF (200,00 мл) добавляли гидрид натрия (5,39 г, 134 ммоль, 60% чистоты, 4,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем к реакционной смеси добавляли 6-хлор-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (получение 54; 8,00 г, 33,6 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 14 часов. Реакцию гасили водой (20 мл). ТГФ выпаривали под вакуумом с получением остатка. остаток разбавляли водой (80 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (80 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 ; фильтровали и выпаривали под вакуумом. остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 6:1 до 1:1) с получением 6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (8,70 г, 85,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 274,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,68-1,62 (м, 1H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,93-1,85 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 1H), 2,27-2,13 (м, 3H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,71-2,62 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 5,94 (дд, $J_1 = 10,4$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H).

Метод получения 127: 6-Циклобутокси-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин



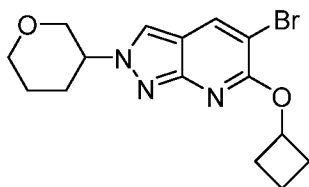
К раствору 6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (8,70 г, 31,8 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (80,00 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 80,0 мл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Наблюдали, что ТСХ (РЕ: ЕА = 3:1, Rf~0,4) показывала новое основное пятно. Реакционную смесь медленно выливали в насыщенный водн. NaHCO₃ (500 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 6-циклобутокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (6,00 г, 89,6% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 190,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,78-1,71 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 1H), 2,23-2,16 (м, 2H), 2,57-2,54 (м, 2H), 5,38-5,32 (м, 1H), 6,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H).

Метод получения 128: 5-Бром-6-циклобутокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



К раствору 6-циклобутокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (6,00 г, 31,7 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (80,00 мл) добавляли Br₂ (5,07 г, 31,7 ммоль, 1,63 мл, 1,0 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. ЖХМС показала 56,7% желаемого продукта и осталось 24,9% исходного материала. Смесь медленно выливали в водный NaHCO₃ (800 мл), экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали; выпаривали в вакууме. Остаток очищали Combi-Flash (DCM: EtOAc от 1:0 до 5:1) с получением 5-бром-6-циклобутокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (5,40 г, 57,2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 268,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,78-1,73 (м, 1H), 1,93-1,90 (м, 1H), 2,30-2,25 (м, 2H), 2,57-2,54 (м, 2H), 5,34-5,28 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,18 (с, 1H).

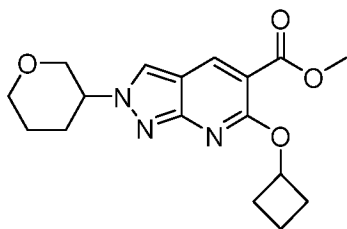
Метод получения 129: 5-Бром-6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин



К раствору 5-бром-6-циклобутокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (4,60 г, 17,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (200,00 мл) добавляли K₂CO₃ (14,23 г, 102,9 ммоль, 6,0 экв.) и рас-(R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил метансульфонат (18,55 г, 102,9 ммоль, 6,0 экв.) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 часов. ЖХМС показала 12,7% желаемого продукта и осталось 13,8% исходного материала. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (80 мл), экстрагировали EtOAc (60

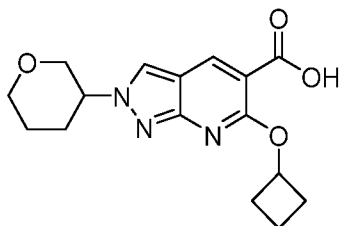
мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (80 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 ; фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 3:1 до 1:1) с получением неочищенного продукта (1,3 г). Неочищенный продукт очищали преп-ТСХ (PE: EA = 1:1) с получением 5-бром-6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (700 мг, 9,68% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: $m/z = 354,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) δ : 1,73-1,66 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 1H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 2H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,62-2,57 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 2H), 3,94-3,89 (м, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 4,52-4,46 (м, 1H), 5,46-5,39 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,12 (с, 1H).

Метод получения 130: Метил 6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат



К раствору 5-бром-6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (700 мг, 1,99 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли TEA (2,01 г, 19,9 ммоль, 2,77 мл, 10,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (145,4 мг, 198,7 $\mu\text{моль}$, 0,1 экв.) при 20°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере монооксида углерода (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 14 часов. ЖХМС показала 37,0% желаемого продукта и осталось 41,7% исходного материала. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали Combi-Flash (PE : EtOAc от 3:1 до 1:1) с получением метил 6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилата (130 мг, 17,8% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 331,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

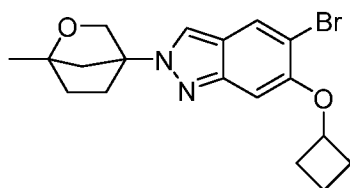
Метод получения 131: 6-Циклобутокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



К раствору метил 6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилата (130,0 мг, 392,3 $\mu\text{моль}$, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (31,4 мг, 784,6 $\mu\text{моль}$, 2,0 экв.) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов. MeOH выпаривали под вакуумом. Смесь подкисляли водным KHSO_4 до $\text{pH} < 7$ и выпаривали в вакууме с получением 6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты (110 мг, 79,5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 318,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР: (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,70-1,61 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 2H), 2,21-2,16 (м, 2H), 2,44-2,38 (м, 2H), 3,48-3,42 (м, 1H), 3,72 (дд, $J_t = 10,5$ Гц,

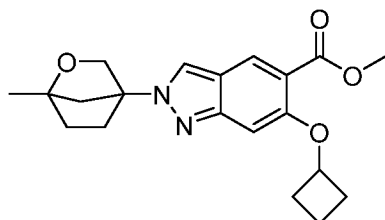
$J_2 = 9,0$ Гц, 1H), 3,85-3,81 (м, 1H), 4,03 (дд, $J_1 = 11,0$ Гц, $J_2 = 4,0$ Гц, 1H), 4,50-4,43 (м, 1H), 5,17-5,10 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,22 (с, 1H).

Метод получения 132: 5-Бром-6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол



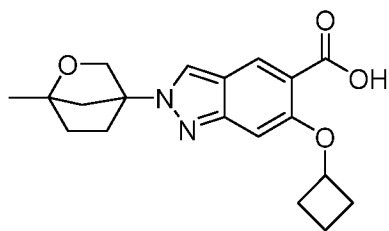
В сосуд объемом 30 мл, оборудованный мешалкой, добавляли 1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-амин (203 мг, 1,60 ммоль) и iPrOH (8,00 мл). 5-Бром-4-(циклобутокси)-2-нитро-бензальдегид (400 мг, 1,33 ммоль) добавляли одной порцией, а затем TEA (134,6 мг, 1,330 ммоль, 185,4 μ л). Сосуд герметично закрывали покрытым тефлоном колпачком, и полученный желтый раствор нагревали до 80°C с перемешиванием в течение в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и трибутилфосфан (807 мг, 3,99 ммоль, 996 μ л) добавляли одной порцией при помощи шприца. Сосуд снова герметично закрывали, и раствор оранжевого цвета перемешивали при 80°C дополнительно 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (10 мл). Органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), соевым раствором (10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали на силикагеле (от PE: EA=10:1 до 3:1) с получением 5-бром-6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)индазола (240 мг, 40,7% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 379,1$ [M+H]⁺.

Метод получения 133: Метил 6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат



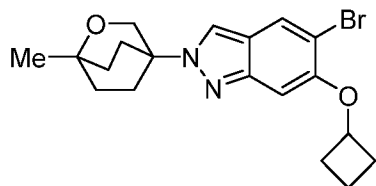
К раствору 5-бром-6-(циклобутокси)-2-[(1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]индазола (165,0 мг, 437,3 μ моль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (32,0 мг, 43,7 μ моль) и TEA (442 мг, 4,37 ммоль, 609 μ л). Смесь дегазировали CO в течение 3 раз и ее перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали Combi Flash (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил 6-(циклобутокси)-2-[(1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]индазол-5-карбоксилата (137 мг, 83,5% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: $m/z = 357,5$ [M+H]⁺.

Метод получения 134: 6-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота



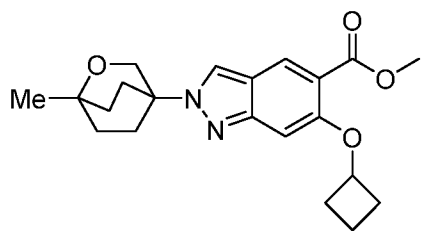
К смеси метил 6-(циклобутокси)-2-[(1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]индазол-5-карбоксилата (137 мг, 384 μ моль) в MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (64,6 мг, 1,54 ммоль) одной порцией при 15°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли насыщенной HCl водн. до pH = 7. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который перекристаллизовывали из воды, сушили лиофилизацией с получением 6-(циклобутокси)-2-[(1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]индазол-5-карбоновой кислоты (130 мг, 353 μ моль, 91,9% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 343,3 [M+H]⁺.

Метод получения 135: 5-Бром-6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазол



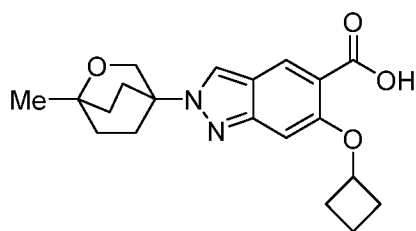
В сосуд объемом 100 мл, оборудованный магнитной мешалкой, добавляли 5-бром-4-(циклобутокси)-2-нитробензальдегид (3,00 г, 10,0 ммоль) и Изопропанол (50 мл). 1-Метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-амин (1,77 г, 10,0 ммоль, гидрохлорид) добавляли одной порцией, а затем TEA (1,01 г, 10,0 ммоль, 1,39 мл). Сосуд герметично закрывали покрытым тефлоном колпачком, и полученный желтый раствор нагревали до 80°C с перемешиванием в течение в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и трибутилфосфин (6,27 г, 31,0 ммоль, 7,74 мл) добавляли одной порцией при помощи шприца. Сосуд снова герметично закрывали, и раствор оранжевого цвета перемешивали при 80°C в течение дополнительных 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл). Органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), соевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5-бром-6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)индазола (2,20 г, 5,62 ммоль, 56,2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 393,0 [M+H]⁺.

Метод получения 136: Метил 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксилат



5-Бром-6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)индазол (2,35 г, 6,01 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (219,7 мг, 300,3 ммоль) и TEA (729 мг, 7,21 ммоль, 999 μл) растворяли в сухом MeOH (100,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 150°C в сосуде под давлением при 40 атм. монооксида углерода в течение 18 часов. Растворитель выпаривали, и смесь выливали в 50 мл воды. Смесь экстрагировали EtOAc (2*50 мл), и органические вещества сушили над Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением метил 6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)индазол-5-карбоксилата (2,15 г, 96,6% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 371,2 [M+H]⁺.

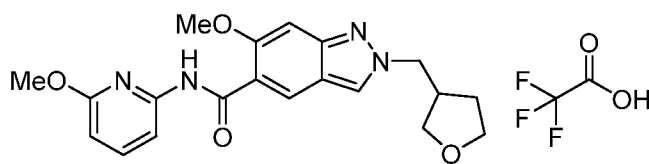
Метод получения 137: 6-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновая кислота



Круглодонную колбу объемом 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, заполняли метил 6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)индазол-5-карбоксилатом (2,15 г, 5,80 ммоль), моногидратом гидроксида лития (243,4 мг, 5,80 ммоль) в THF (90,00 мл) и воде (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Затем THF выпаривали в вакууме, добавляли H₂O (50 мл) и активированный уголь (1 г), и смесь сразу фильтровали. Затем фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 3-4, и осадок фильтровали промывали, водой и сушили на воздухе с получением соединения 6-(циклобутокси)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)индазол-5-карбоновой кислоты (2,00 г, 5,50 ммоль, 94,8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 357,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: 6-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксамид трифторацетат

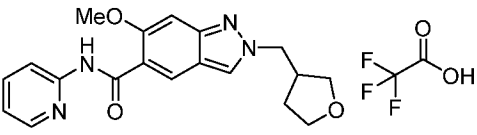
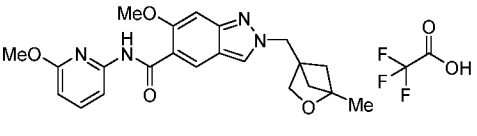
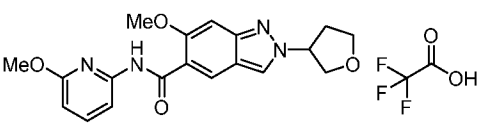


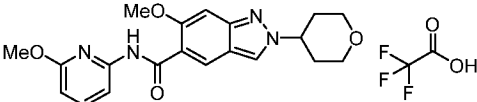
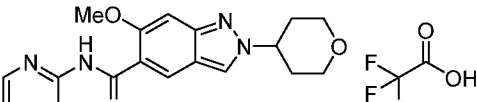
3-(Йодметил)тетрагидрофуран (71,1 мг, 0,335 ммоль) добавляли к смеси 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Получение 15, 100 мг, 0,335 ммоль) и K₂CO₃ (92,7 мг, 0,670 ммоль) в ДМФА (2 мл) в атмосфере N₂ при 0°C. Смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой Celite® и выпаривали досуха в вакууме, а остаток очищали преп-ВЭЖХ (SunFire C18 колонка, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H₂O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического): 10-70) с получением 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксамид трифторацетата в виде белого твердого вещества (36 мг, 28%). ЖХМС m/z = 383 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц,

MeOH-d₄) δ: 1,76 (тд, 1H), 2,01-2,14 (м, 1H), 2,93-3,06 (м, 1H), 3,65 (дд, 1H), 3,73-3,83 (м, 2H), 3,88-4,00 (м, 4H), 4,12 (с, 3H), 4,46 (д, 2H), 6,58 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,87 (уш. д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,51 (с, 1H)

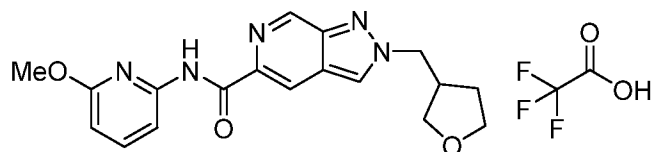
Примеры 2-6

Указанные в заголовке соединения получали аналогично способу, описанному для примера 1, с использованием подходящего индазола и алкилгалогенида, как показано в таблице ниже (SunFire C18 колонка, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H₂O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического): 10-70):

Пример	Название/Структура/RHal/	Данные QC
2	6-Метокси-N-(пиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат  RHal: 3-(йодметил)тетрагидрофуран Индазол: 6-метокси-N-(пиридин-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Получение 16)	Белое твердое вещество (27 мг, 25%). ЖХМС m/z = 353 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,72- 1,83 (м, 1H), 2,04-2,12 (м, 1H), 2,95-3,06 (м, 1H), 3,65 (дд, 1H), 3,76-3,83 (м, 2H), 3,92-3,98 (м, 1H), 4,11-4,15 (м, 3H), 4,47 (д, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,53 (тд, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,44 (дд, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,52-8,58 (м, 1H).
3	6-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат  RHal: 4-(бромметил)-1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан Индазол: 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Получение 15)	Белое твердое вещество (19 мг, 30%). ЖХМС m/z = 409 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,29-1,43 (м, 3H), 1,53-1,63 (м, 2H), 1,63-1,74 (м, 2H), 3,32-3,38 (м, 1H), 3,66 (д, 2H), 4,01 (д, 3H), 4,07-4,19 (м, 3H), 6,76 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,70-7,84 (м, 1H), 7,87-7,97 (м, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,58 (д, 1H).
4	6-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат  RHal: 3-йодтетрагидрофуран	Белое твердое вещество (10 мг, 18%). ЖХМС m/z = 369 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 2,40-2,52 (м, 1H), 2,56-2,70 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,97 (тд, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,13-4,26 (м, 3H), 5,32 (тд, 1H), 6,55 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,87 (уш. д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,50 (с, 1H).

	Индазол: 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Получение 15)	
5	6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид трифторацетат  RHal: 4-йодтетрагидропиран Индазол: 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Получение 15)	Белое твердое вещество (3 мг, 3,6%). ЖХМС $m/z = 383 [M+H]^+$ 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 2,17-2,31 (м, 4H), 3,66 (тд, 2H), 3,90-3,93 (м, 3H), 4,09-4,18 (м, 6H), 4,69 -4,77 (м, 1H), 6,54-6,60 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,68-7,75 (м, 1H), 7,88 (уш. д, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,53 (с, 1H).
6	6-Метокси-N-(пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат  RHal: 4-йодтетрагидропиран Индазол: 6-метокси-N-(пиридин-2-ил)-1H-индазол-5-карбоксамид (Получение 16)	Белое твердое вещество (1,4 мг, 2,3%). ЖХМС $m/z = 353 [M+H]^+$ 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 2,17-2,33 (м, 4H), 3,63-3,70 (м, 2H), 4,15 (с, 5H), 4,69-4,77 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 8,05-8,09 (м, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,39 (уш. д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,59 (с, 1H).

Пример 7: N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-карбоксамида трифторацетат



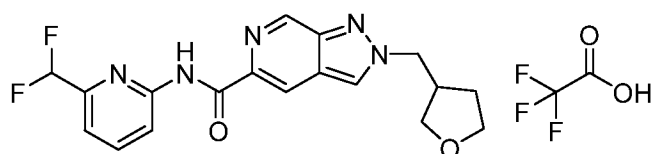
Часть А.

3-(Йодметил)тетрагидрофуран (1,20 г, 5,64 ммоль) добавляли к смеси метил 1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль) и K_2CO_3 (780 мг, 5,64 ммоль) в ДМФА (7 мл) в атмосфере Ar, и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промывали (соевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха в вакууме с получением смеси региоизомеров (400 мг, 54%), которую использовали без любой дополнительной очистки в Части В.

Часть В.

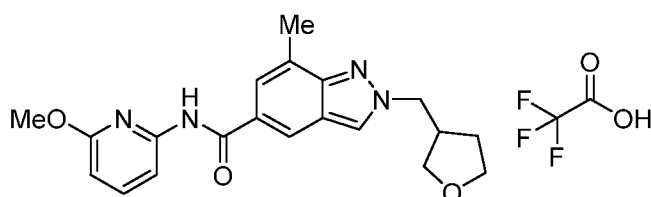
DABAL- Me_3 (334 мг, 1,30 ммоль) добавляли к смеси части А (200 мг, 0,765 ммоль) и 6-метоксипиридин-2-амин (143 мг, 1,15 ммоль) в THF (8 мл), и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакцию гасили MeOH с последующим добавлением EtOAc и Na_2SO_4 . Полученную смесь фильтровали и выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток очищали с применением преп-ВЭЖХ (SunFire C18 колонка, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/ H_2O /0,1% ТФУ; Градиент (% органического): 5-95) с получением N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-карбоксамида трифторацетата (17,3 мг, 4,9%). ЖХМС $m/z = 354$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,71-1,85 (м, 1H), 2,03-2,15 (м, 1H), 2,98-3,09 (м, 1H), 3,67 (дд, 1H), 3,74-3,85 (м, 2H), 3,94 (с, 4H), 4,62 (д, 2H), 6,58 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,64-8,69 (м, 2H), 9,24 (с, 1H).

Пример 8: N-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-карбоксамида трифторацетат



N-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-карбоксамида трифторацетат (21 мг, 5,9%) получали используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 7, с использованием 6-(диформетил)пиридин-2-амин в Части В. Очищали преп-ВЭЖХ (SunFire C18 колонка, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/ H_2O /0,1% ТФУ; Градиент (% органического): 10-70). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,78 (тд, 1H), 2,00-2,14 (м, 1H), 2,97-3,09 (м, 1H), 3,67 (дд, 2H), 3,73-3,87 (м, 3H), 3,93 (уш. д, 1H), 4,62 (д, 2H), 6,49-6,83 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 8,02 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,66 (с, 2H), 9,23 (с, 1H).

Пример 9: N-(6-метоксипиридин-2-ил)-7-метил-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида трифторацетат



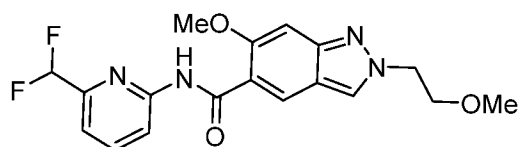
Часть А.

3-(Йодметил)тетрагидрофуран (223 мг, 1,05 ммоль) добавляли к смеси метил 7-метил-1Н-индазол-5-карбоксилата (200 мг, 1,05 ммоль) и K_2CO_3 (290 мг, 2,10 ммоль) в ДМФА (7 мл) в атмосфере Ar , и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc (4x10 мл). Объединенные органические вещества промывали (солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха *в вакууме* с получением смеси региоизомеров, которые использовали без любой дополнительной очистки в Части В.

Часть В.

DABAL-Me₃ (222 мг, 0,87 ммоль) добавляли к смеси Части А и 6-метоксипиридин-2-амин (95 мг, 0,77 ммоль) в THF (5 мл), и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакцию гасили H₂O с последующим добавлением NaHCO₃ для подщелачивания смеси и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток очищали преп-ВЭЖХ (SunFire C18 колонка, скорость потока 60 мл/мин, MeCN/H₂O/0,1% ТФУ; Градиент (% органического): 5-95) с получением N-(6-метоксипиридин-2-ил)-7-метил-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетата (1,2 мг, 0,64%). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,73-1,84 (м, 1H), 1,99-2,08 (м, 1H), 2,85-2,92 (м, 1H), 3,61-3,70 (м, 2H), 3,72-3,80 (м, 1H) 3,93 (с, 3H), 3,94-3,99 (м, 1H), 4,60-4,68 (м, 2H), 6,55 (д, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,29 (с, 1H).

Пример 10: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-карбоксамида



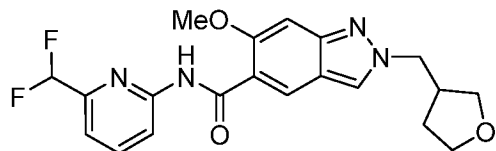
Часть 1. 1-Йод-2-метокси-этан (675 мг, 3,63 ммоль) добавляли к раствору метил 6-метокси-1H-индазол-5-карбоксилата (Получение 5, 500 мг, 2,42 ммоль) и K₂CO₃ (501,70 мг, 3,63 ммоль) в ДМФА (5,00 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч. Охлажденную смесь разбавляли H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 10 мл). Объединенные органические вещества промывали H₂O (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *в вакууме* с получением смеси метил 6-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата и метил 6-метокси-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-карбоксилата в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 265 [M+H]⁺.

Часть 2. Смесь метил 6-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата и метил 6-метокси-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-карбоксилата (Часть 1; 600 мг, 2,46 ммоль) и K₂CO₃ (622 мг, 4,50 ммоль) в H₂O (5 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь выпаривали *в вакууме*, разбавляли H₂O и обрабатывали активированным углем. Твердые вещества удаляли фильтрацией, а фильтрат подкисляли до pH 4-5 добавлением конц. HCl. Полученный осадок удаляли фильтрацией, промывали H₂O и сушили на воздухе с получением смеси 6-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты и 6-метокси-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (550 мг, 89%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в Части 3 без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 251 [M+H]⁺.

Часть 3. CDI (428 мг, 2,64 ммоль) добавляли к изомерной смеси 6-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты и 6-метокси-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (2,40 ммоль) в диоксане (10 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 часа. 6-(дифторметил)пиридин-2-амин (346 мг, 2,40 ммоль) добавляли к смеси, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промывали H₂O, NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали препаративной-ВЭЖХ (XBridge C18 100*19 мм 5 μm; 0,1% NH₄OH-MeOH; % органического: 40-65) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-карбоксамида (18,0 мг, 1,97%). ЖХМС m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H

ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 3,35 (с, 3H), 3,87-3,90 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,54-4,57 (м, 2H), 6,56 (т, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,88 (т, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,53-8,59 (м, 1H), 8,73 (с, 1H), 10,48 (с, 1H).

Пример 11: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксамид



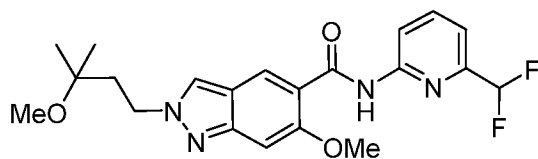
Часть 1. 3-Бромметилтетрагидрофуран (600 мг, 3,63 ммоль) добавляли к раствору метил 6-метокси-1H-индазол-5-карбоксилата (Получение 5, 500 мг, 2,42 ммоль) и K₂CO₃ (502 мг, 3,63 ммоль) в ДМФА (5,00 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч. Охлажденную смесь разбавляли

H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 10 мл). Объединенные органические вещества промывали H₂O (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *в вакууме* с получением смеси 6-метокси-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-5-карбоксилата и метил 6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксилата в виде желтого масла (620 мг), которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 291 [M+H]⁺.

Часть 2. Смесь метил 6-метокси-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-5-карбоксилата и метил 6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксилата (Часть 1; 620 мг, 2,46 ммоль) и K₂CO₃ (774 мг, 5,6 ммоль) в H₂O (5 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, разбавляли H₂O и обрабатывали активированным углем. Твердые вещества удаляли фильтрацией, а фильтрат подкисляли до pH 4-5 добавлением конц. HCl. Полученный осадок удаляли фильтрацией, промывали (H₂O) и сушили на воздухе с получением смеси 6-метокси-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты и 6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (580 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали в Части 3 без дополнительной очистки. ЖХМС m/z = 277 [M+H]⁺.

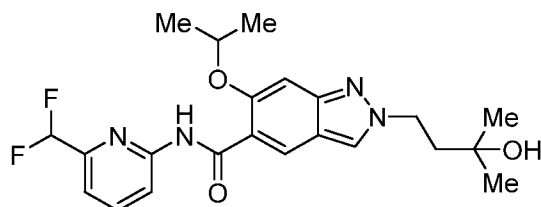
Часть 3. NATU (993 мг, 2,60 ммоль) и DIPEA добавляли к изомерной смеси 6-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты и 6-метокси-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (580 мг, 2,17 ммоль) в ДМФА (10 мл), а затем добавляли 6-(дифторметил)пиридин-2-амин (313 мг, 2,17 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 25 мл). Объединенные органические вещества промывали H₂O (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали ВЭЖХ (Sunfire C18 100*19 мм 5 μm; H₂O-MeOH; % органического: 40-60) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксамид (13,5 мг, 1,6%). ЖХМС m/z = 403 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,61-1,74 (м, 1H), 2,01-2,13 (м, 1H), 2,96-3,08 (м, 1H), 3,54-3,64 (м, 1H), 3,69-3,81 (м, 2H), 3,83-3,94 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,30-4,41 (м, 2H), 6,56 (т, 1H), 7,1 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,85 (т, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 10,43 (с, 1H).

Пример 12: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(3-метокси-3-метилбутил)-2H-индазол-5-карбоксамид



N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(3-метокси-3-метилбутил)-2H-индазол-5-карбоксамид получали путем, аналогичным примеру 11, используя метил 6-метокси-1H-индазол-5-карбоксилат (Получение 5), 1-бром-3-метокси-3-метилбутан и 6-(дифторметил)пиридин-2-амин. Препаративная ВЭЖХ XBridge C18 100*19мм 5 μ m; 0,1% NH_4OH -MeOH; % органического: 50-75) ЖХМС $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 1,25 (с, 6H), 2,22-2,25 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 4,12 (с, 3H), 4,47-4,50 (м, 2H), 6,56 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,88 (т, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,71 (с, 1H), 10,49 (с, 1H).

Пример 13: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

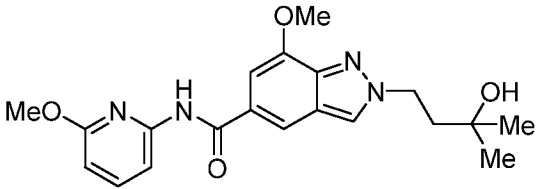
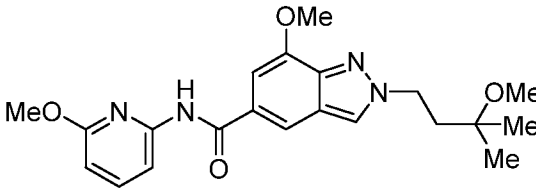
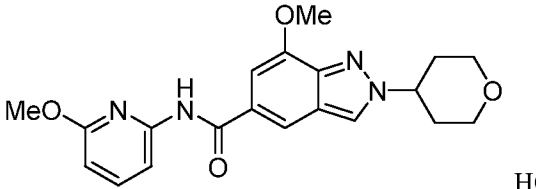
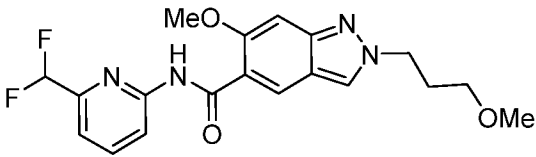


K_2CO_3 (79,8 мг, 0,577 ммоль) добавляли к раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид (Получение 20, 100 мг, 0,289 ммоль) и 4-бром-2-метилбутан-2-ола (57,9 мг, 0,346 ммоль) в ДМФА (2 мл), и смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат очищали преп-ВЭЖХ (Колонка: Welch Xtimate C18 150 x 30 мм x 5 μ m; подвижная фаза: 40-70% H_2O (10 mM, NH_4HCO_3)-MeCN) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (23,5 мг, 18,7%). ЖХМС $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,28 (с, 6H), 1,57 (д, 6H), 2,10-2,20 (м, 2H), 4,50-4,63 (м, 2H), 4,96 (дт, 1H), 6,45-6,72 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,98 (т, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,61 (с, 1H).

Примеры 14-17.

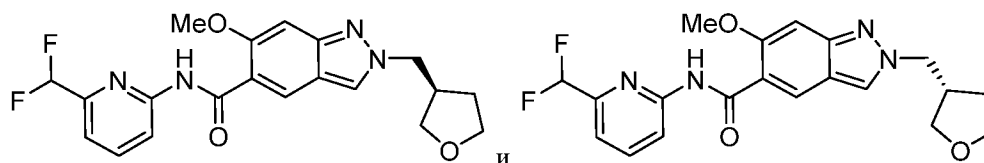
Указанные в заголовке соединения получали методом, аналогичным тому, который описан для примера 13, используя подходящий индазол и подходящий алкилирующий агент, и очищали преп-ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 μ m; MeCN/ H_2O (0,05% HCl)] с использованием градиента, показанного в следующей таблице:

Пример	Структура / Наименования / Реагенты / Условия ВЭЖХ	Выход / Данные
14	2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид	Желтое твердое вещество (7,8 мг, 19,6%) ЖХМС $m/z = 385$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H ЯМР (500

	 Индазол: 7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Получение 22) RX: 4-бром-2-метилбутан-2-ол Градиент (% органического растворителя): 34-64	МГц, MeOH-d ₄) δ: 1,28 (с, 6H), 2,19 (т, 2H), 4,02 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 4,63 (т, 2H), 6,74 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,52 (с, 1H).
15	7-Метокси-2-(3-метокси-3-метилбутил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид  Индазол: 7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Получение 22) RX: 3-метокси-3-метилбутил 4-метилбензолсульфонат Градиент (% органического растворителя): 45-75	Белое твердое вещество (6,4 мг, 15,7%) ЖХМС m/z = 399 [M+H] ⁺ ¹ H ЯМР (500 МГц, MeOH-d ₄) δ: 1,26 (с, 6H), 2,23 (т, 2H), 3,22 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 4,59 (т, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,95-7,99 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,59 (с, 1H).
16	7-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид  Индазол: 7-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Получение 22) RX: тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат Градиент (% органического растворителя): 34-64	Белое твердое вещество (14,4 мг, 22%) ЖХМС m/z = 383 [M+H] ⁺ ¹ H ЯМР (500 МГц, MeOH-d ₄) δ: 2,17-2,21 (м, 2H), 2,24-2,33 (м, 2H), 3,62-3,67 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 4,11-4,15 (м, 2H), 4,74-4,82 (м, 1H), 6,75 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,90-7,94 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,56 (с, 1H).
17	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(3-метоксипропил)-2H-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид 	Белое твердое вещество (21,8 мг, 51%) ЖХМС m/z = 391 [M+H] ⁺ ¹ H ЯМР (500 МГц, MeOH-d ₄) δ: 2,25 (к, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,39 (т, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,58 (т, 2H), 6,53-6,77 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,44

	Индазол: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамид (Получение 21) RX: 1-бром-3-метоксипропан Градиент (% органического растворителя): 49-69	(д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,53 (с, 1H).
--	--	---

Примеры 18 и 19: (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамид и (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамид



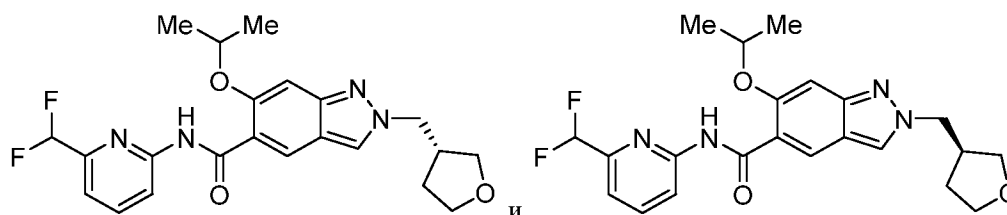
[абсолютную стереохимию произвольно присваивали]

(R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамид и (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамид получали разделением СФХ N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (Пример 11) (Колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм x 30 мм, 5 μ m); подвижная фаза: 45% 0,1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{IPA}$).

Пик 1: Белое твердое вещество; ЖХМС $m/z = 403$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ : 1,71-1,80 (м, 1H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,96-3,02 (м, 1H), 3,62-3,66 (м, 1H), 3,75-3,82 (м, 2H), 3,91-3,97 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,44 (д, 2H), 6,51-6,80 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,57 (с, 1H).

Пик 2: Белое твердое вещество; ЖХМС $m/z = 403$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ : 1,71-1,80 (м, 1H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,96-3,02 (м, 1H), 3,62-3,66 (м, 1H), 3,75-3,82 (м, 2H), 3,91-3,97 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,45 (д, 2H), 6,51-6,80 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 8,00 (т, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,54 (с, 1H).

Примеры 20 и 21: (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамид и (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамид



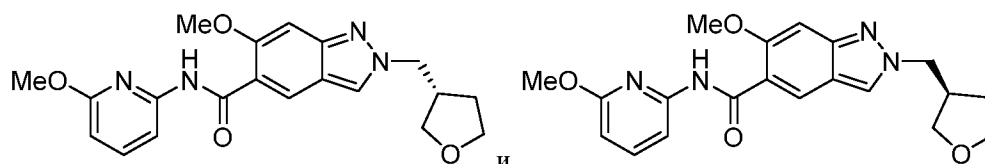
[абсолютную стереохимию произвольно присваивали]

K₂CO₃ (160 мг, 1,15 ммоль) добавляли к раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксамида (Получение 20, 200 мг, 0,577 ммоль) и (тетрагидрофуран-3-ил)метил метансульфоната (J Med Chem, 2018, 145, 770-789, 135,3 мг, 0,751 моль) в ДМФА (3 мл), и смесь нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат очищали преп-ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 μм; 49%-69% воды (0,05% HCl)-MeCN) с получением энантиомерной смеси примеров 20 и 21, которую разделяли СФХ (Колонка: Phenomenex-Cellulose-2 250 мм x 30 мм x 5 μм; подвижная фаза: 45% 0,1% NH₄OH/IPA) с получением (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида и (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида в виде белых твердых веществ.

Пик 1: (23 мг, 9,3%, RT = 6,328 мин); ЖХМС m/z = 431 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,63 (с, 1H), 8,40-8,50 (м, 2H), 7,99 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,40-6,70 (м, 1H), 4,90-5,00 (м, 1H), 4,45 (д, 2H), 3,90-4,00 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,30-3,40 (м, 1H), 2,95-3,05 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,50-1,60 (м, 6H).

Пик 2: (25 мг, 10%, RT = 6,741 мин); ЖХМС m/z = 431 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,63 (с, 1H), 8,40-8,50 (м, 2H), 7,99 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,40-6,70 (м, 1H), 4,90-5,00 (м, 1H), 4,45 (д, 2H), 3,90-4,00 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,30-3,40 (м, 1H), 2,95-3,05 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,50-1,60 (м, 6H).

Примеры 22 и 23: (S)-6-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида и (R)-6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида



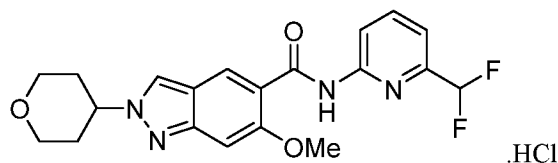
[абсолютную стереохимию произвольно присваивали]

(S)-6-Метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида и (R)-6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида получали разделением СФХ (Колонка: Chiralpak AD-H 250 мм x 30 мм, 5 μм; подвижная фаза: 40% EtOH +0,1% DEA в CO₂) 6-метокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-индазол-5-карбоксамида трифторацетата (Пример 1).

Пик 1: ЖХМС m/z = 383 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,63-1,67 (м, 1H), 1,92-1,98 (м, 1H), 2,83-2,91 (м, 1H), 3,53-3,55 (м, 1H), 3,66-3,70 (м, 2H), 3,80-3,85 (м, 4H), 4,01 (с, 3H), 4,33 (д, 2H), 6,44 (д, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,76 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,39 (с, 1H).

Пик 2: ЖХМС m/z = 383 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,63-1,67 (м, 1H), 1,92-1,98 (м, 1H), 2,83-2,91 (м, 1H), 3,53-3,55 (м, 1H), 3,66-3,70 (м, 2H), 3,80-3,85 (м, 4H), 4,01 (с, 3H), 4,33 (д, 2H), 6,44 (д, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,76 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,39 (с, 1H).

Пример 24: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид



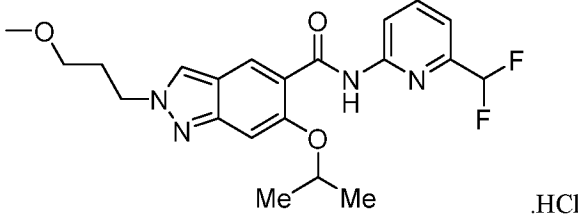
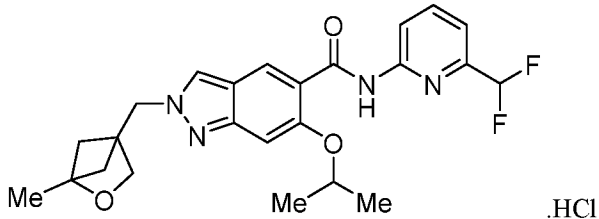
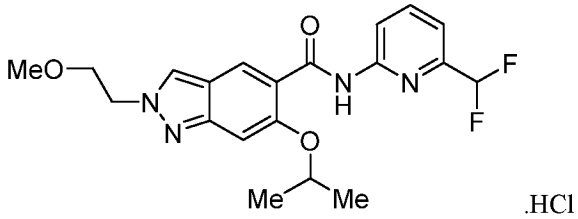
К раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-карбоксамида (Получение 21, 80 мг, 0,251 ммоль) и тетрагидро-2Н-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфоната (77,3 мг, 0,302 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли K_2CO_3 (69,5 мг, 0,503 ммоль), и смесь нагревали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат очищали преп-ВЭЖХ (Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм; 4 μ м; 50-70% MeCN/H₂O (0,05% HCl)) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-метокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида гидрохлорида в виде белого твердого вещества (9,9 мг, 19%). ЖХМС $m/z = 403,0 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 2,05-2,12 (м, 4Н), 3,45-3,55 (м, 2Н), 3,96 (с, 3Н), 4,00 (д, 2Н), 4,67-4,76 (м, 1Н), 6,74-7,03 (м, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 8,03 (т, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 10,69 (с, 1Н).

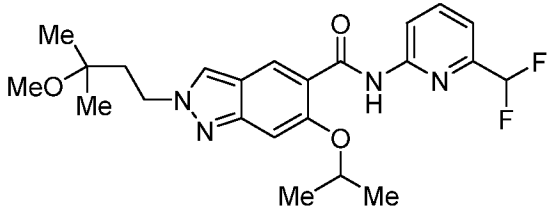
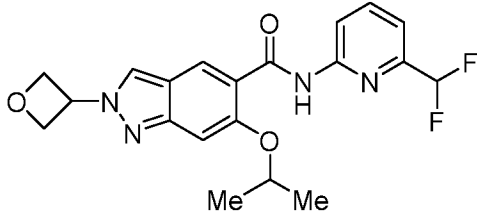
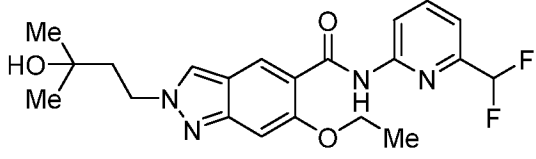
Пример 25-41.

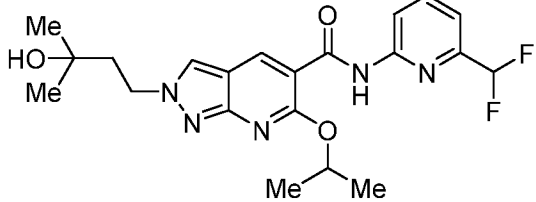
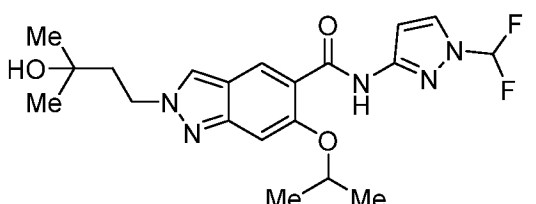
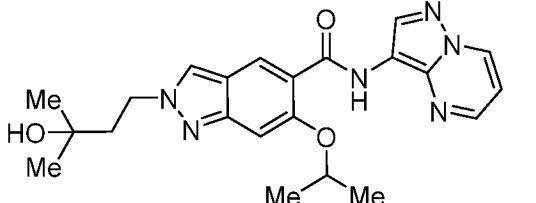
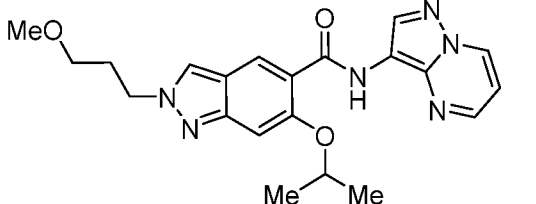
Указанные в заголовке соединения получали из подходящего индазола (Индазол-1 - 7) и подходящего алкилирующего агента (R-X), используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 24. Таблица содержит следующие коды используемых индазолов:

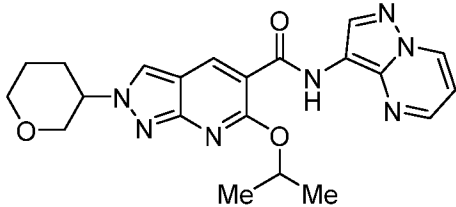
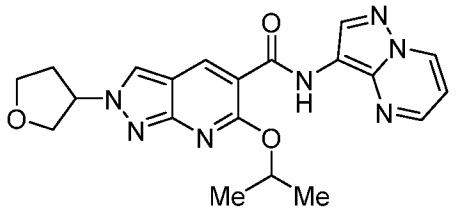
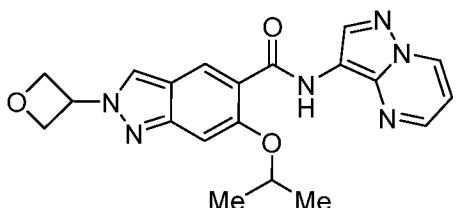
Индазол-1: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксамид (Получение 20);
Индазол-2: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-этокси-2Н-индазол-5-карбоксамид (Получение 116);
Индазол-3: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (Получение 120); Индазол-4: N-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксамид (Получение 118); Индазол-5: 6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (Получение 117); Индазол-6: 6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (Получение 119); Индазол-7: 6-изопропокси-N-(2-метокси-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (Получение 121).

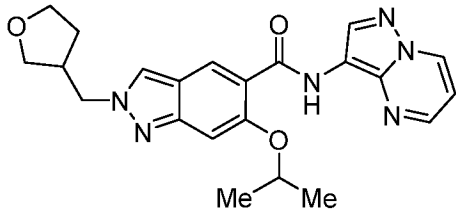
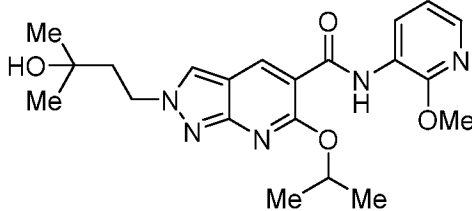
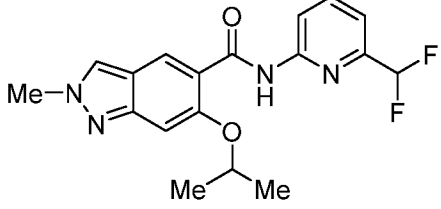
Пример №	Название/Структура/Индазол/R-X/Данные
25	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид

	Индазол-1; R-X: тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат Градиент: 49-69%; Выход: 10 мг, 11,4%; ЖХМС $m/z = 431,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,59 (д, 6H), 2,22-2,32 (м, 4H), 3,67 (д, 2H), 4,14-4,17 (м, 2H), 4,84-4,90 (м, 1H), 4,90-5,00 (м, 1H), 6,52-6,75 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 8,02 (т, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,66 (с, 2H).
26	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2H-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид  Индазол-1; R-X: 1-бром-3-метоксипропан Градиент: 49-69%; Выход: 13 мг, 15,4%; ЖХМС $m/z = 419,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,56 (д, 6H), 2,22-2,32 (м, 2H), 3,67 (д, 3H), 3,39 (т, 2H), 4,57-4,62 (м, 2H), 4,90-5,00 (м, 1H), 6,52-6,74 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,46-8,52 (м, 2H), 8,62 (с, 1H).
27	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид  Индазол-1; R-X: (1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфонат (Получение 26) Градиент: 57-77%; выход: 47 мг, 18%; ЖХМС $m/z = 457,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,37 (с, 3H), 1,55-1,60 (м, 8H), 1,66 (д, 2H), 3,65 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,97-5,00 (м, 1H), 6,47-6,75 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,63 (с, 1H).
28	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид  Индазол-1; R-X: 1-бром-2-метоксиэтан

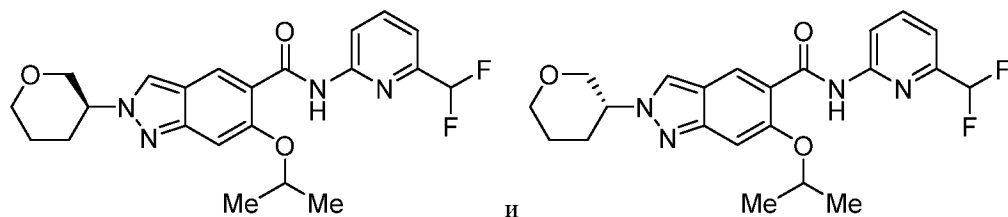
	Градиент: 49–69%; выход: 57 мг, 49%; ЖХМС $m/z = 405,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,59 (д, 6H), 3,22-3,42 (м, 3H), 3,75 (т, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,90-5,00 (м, 1H), 6,52-6,75 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 8,01 (т, 1H), 8,46-8,52 (м, 2H), 8,64 (с, 1H).
29	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(3-метокси-3-метилбутил)-2H-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид  .HCl Индазол-1; R-X: 3-метокси-3-метилбутил 4-метилбензолсульфонат (Получение 25) Градиент: 49–69%; выход: 35 мг, 27%; ЖХМС $m/z = 447,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,23 (с, 6H), 1,59 (д, 6H), 2,22 (т, 2H), 3,12-3,22 (м, 3H), 4,50 (т, 2H), 4,90-5,00 (м, 1H), 6,42-6,75 (м, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,95 (т, 1H), 8,38-8,48 (м, 2H), 8,64 (с, 1H).
30	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(оксетан-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида  Индазол-1; R-X: оксетан-3-ил 4-метилбензолсульфонат Градиент: 57–77%; выход: 15 мг, 8%; ЖХМС $m/z = 403,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,58 (д, 6H), 4,88 (д, 1H), 5,16-5,19 (м, 4H), 5,83-5,87 (м, 1H), 6,50-6,72 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,41-7,43 (м, 1H), 7,98 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,63 (с, 1H).
31	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-этокси-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2H-индазол-5-карбоксамида  Индазол-2; R-X: 4-бром-2-метилбутан-2-ол Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 45-75%. Градиент: 45–75%; выход: 20 мг, 10%; ЖХМС $m/z = 419,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,27 (с, 6H), 1,63 (т, 3H), 2,14-2,18 (м, 2H), 4,31 (к, 2H), 4,51-4,55 (м, 2H), 6,67-6,70 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,96 (т, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,54 (с, 1H).
32	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-изопропокси-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида

	 Индазол-3; R-X: 4-бром-2-метилбутан-2-ол Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 45-75%. Градиент: 45–75%; выход: 62,2 мг, 49,6%; ЖХМС $m/z = 434,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,28 (с, 6H), 1,58 (д, 6H), 2,14-2,19 (м, 2H), 4,51-4,54 (м, 2H), 5,64-5,71 (м, 1H), 6,49-6,72 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,95-7,99 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,93 (с, 1H).
33	N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид  Индазол-4; R-X: 4-бром-2-метилбутан-2-ол Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 33-63%. Градиент: 33–63%; выход: 37,9 мг, 14,7%; ЖХМС $m/z = 422,3$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,27 (с, 6H), 1,53 (д, 6H), 2,14-2,18 (м, 2H), 4,53-4,57 (м, 2H), 4,89-4,95 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,27-7,51 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,54 (с, 1H).
34	2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Индазол-5; R-X: 4-бром-2-метилбутан-2-ол Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 29-49%. Выход: 22 мг, 10%; ЖХМС $m/z = 423,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,31 (м, 6H), 1,29 (д, 6H), 2,18-2,22 (м, 2H), 4,57-4,60 (м, 2H), 5,02-5,07 (м, 1H), 7,01-7,04 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,52-8,54 (м, 2H), 8,70 (с, 1H), 8,84-8,82 (м, 1H).
35	6-Изопропокси-2-(3-метоксипропил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид 

	Индазол-5; R-X: 1-бром-3-метоксипропан Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 31-61%. Выход: 10,1 мг, 10,4%; ЖХМС $m/z = 409,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,64 (д, 6H), 2,21-2,28 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,37 (т, 2H), 4,53 (т, 2H), 4,95-5,05 (м, 1H), 7,00 (дд, 1H), 7,18 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,83 (д, 1H).
36	6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  Индазол-6; R-X: тетрагидро-2H-пиран-3-ил метансульфонат Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 35-65% Выход: 16,6 мг, 13%; ЖХМС $m/z = 422,2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,66 (д, 6H), 1,81-1,86 (м, 2H), 2,33-2,35 (м, 1H), 2,42-2,45 (м, 1H), 3,65-3,66 (м, 1H), 3,90-4,00 (м, 1H), 4,00-4,06 (м, 1H), 4,20-4,24 (м, 1H), 4,55-4,57 (м, 1H), 5,87-5,94 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,61 (дд, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 10,80 (с, 1H).
37	6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  Индазол-6; R-X: тетрагидрофуран-3-ил метансульфонат Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 30-60% Выход: 29,4 мг, 24%; ЖХМС $m/z = 430,1$ $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ: 1,66 (д, 6H), 2,55-2,63 (м, 2H), 4,01-4,06 (м, 1H), 4,18-4,22 (м, 1H), 4,22-4,27 (м, 2H), 5,21-5,23 (м, 1H), 5,89-5,92 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 9,00 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,80 (с, 1H).
38	6-Изопропокси-2-(оксетан-3-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Индазол-5; R-X: оксетан-3-ил метансульфонат Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 30-60%.

	Выход: 29,4 мг, 24%; ЖХМС $m/z = 393,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,64 (д, 6H), 5,03-5,07 (м, 1H), 5,14-5,20 (м, 4H), 5,82-5,88 (м, 1H), 7,00 (дд, 1H), 7,26 (с, 1H), 8,49-8,51 (м, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,81-8,85 (м, 2H).
39	6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Индазол-5; R-X: (тетрагидрофуран-3-ил)метил метансульфонат Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 30-60%. Выход: 22,7 мг, 22,5%; ЖХМС $m/z = 421,2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,63 (д, 6H), 1,70-1,79 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,94-3,04 (м, 1H), 3,64 (дд, 1H), 3,75-3,81 (м, 2H), 3,90-3,96 (м, 1H), 4,44 (д, 2H), 4,98-5,04 (м, 1H), 6,99 (дд, 1H), 7,18 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,49 (дд, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,81-8,84 (м, 2H).
40	2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-6-изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  Индазол-7; R-X: 4-бром-2-метилбутан-2-ол Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 45-75%. Выход: 10,1 мг, 11,8%; ЖХМС $m/z = 414,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,28 (с, 6H), 1,59 (д, 6H), 2,15-2,19 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,50-4,60 (м, 2H), 5,81-5,87 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,81 (дд, 1H), 9,01 (с, 1H).
41	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-метил-2H-индазол-5-карбоксамид  Индазол-1; R-X: метил метансульфонат Преп-ВЭЖХ-УМС; 55-85%. Градиент: 55-85%; выход: 28,4 мг, 22,8%; ЖХМС $m/z = 361,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,54 (д, 6H), 4,18 (с, 3H), 4,90-4,97 (м, 1H), 6,44-6,73 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,96 (т, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,59 (с, 1H).

Пример 42 и 43: (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид



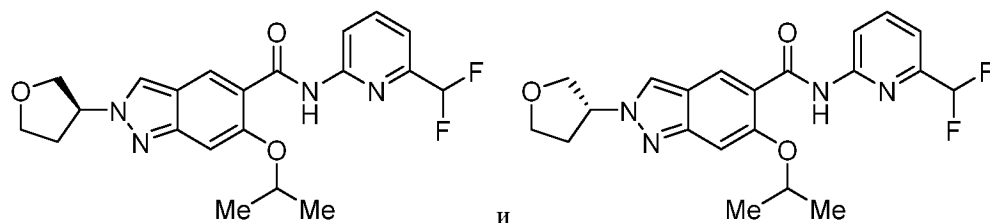
*стереохимию произвольно присваивали

К раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксамида (Получение 20, 500 мг, 1,44 ммоль) и тетрагидро-2Н-пиран-3-ил 4-метилбензолсульфоната (442 мг, 1,73 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли K_2CO_3 (398 мг, 2,88 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат очищали преп-ВЭЖХ (Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм, 4 μ м; 58-78% MeCN/ H_2O (0,05% HCl)) до N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества (50 мг, 8%). Дополнительной очисткой преп-СФХ (Daicel Chiralcel OD-H; 250 x 30 мм, 5 μ м; 30% IPA + 0,1% NH_4OH в CO_2) получали (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид.

*Пик 1, Пример 42; Выход: 22 мг, 44%; ЖХМС $m/z = 431,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,57 (д, 6H), 1,80-1,82 (м, 2H), 2,31-2,33 (м, 2H), 3,61-3,64 (м, 1H), 3,90-3,92 (м, 2H), 4,15 (д, 1H), 4,58-4,60 (м, 1H), 4,93-4,95 (м, 1H), 6,58-6,72 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,98 (т, 1H), 8,44-8,50 (м, 2H), 8,61 (с, 1H).

*Пик 2, Пример 43; Выход: 18 мг, 36%; ЖХМС $m/z = 431,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,57 (д, 6H), 1,80-1,82 (м, 2H), 2,31-2,33 (м, 2H), 3,61-3,64 (м, 1H), 3,90-3,92 (м, 2H), 4,15 (д, 1H), 4,58-4,60 (м, 1H), 4,93-4,95 (м, 1H), 6,58-6,72 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,98 (т, 1H), 8,44-8,50 (м, 2H), 8,61 (с, 1H).

Примеры 44 и 45: (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид



*стереохимию произвольно присваивали

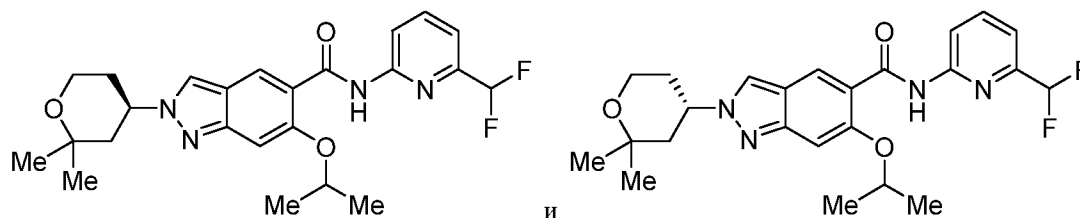
Указанные в заголовке соединения получали из N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2Н-индазол-5-карбоксамида (Получение 20) и тетрагидрофуран-3-ил 4-метилбензолсульфоната, используя

метод, аналогичный тому, который был описан для примеров 42 и 43. Преп-SFC (Daicel Chiralcel OD-H; 250 x 30 мм, 5 μ м; 45% IPA + 0,1% NH₄OH в CO₂) получали (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид.

*Пик 1, Пример 44; Выход: 27 мг, 38,6%; ЖХМС m/z = 417,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ : 1,46 (д, 6H), 2,35-2,37 (м, 1H), 2,51-2,53 (м, 1H), 3,86-3,89 (м, 1H), 4,06-4,09 (м, 2H), 4,12 (д, 1H), 4,82-4,84 (м, 1H), 5,22-5,34 (м, 1H), 6,50-6,61 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,87 (т, 1H), 8,33-8,35 (м, 2H), 8,51 (с, 1H).

*Пик 1, Пример 45; Выход: 25 мг, 35,7%; ЖХМС m/z = 417,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ : 1,46 (д, 6H), 2,35-2,37 (м, 1H), 2,51-2,53 (м, 1H), 3,86-3,89 (м, 1H), 4,06-4,09 (м, 2H), 4,12 (д, 1H), 4,82-4,84 (м, 1H), 5,22-5,34 (м, 1H), 6,50-6,61 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,87 (т, 1H), 8,33-8,35 (м, 2H), 8,51 (с, 1H).

Примеры 46 и 47: (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид и (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид



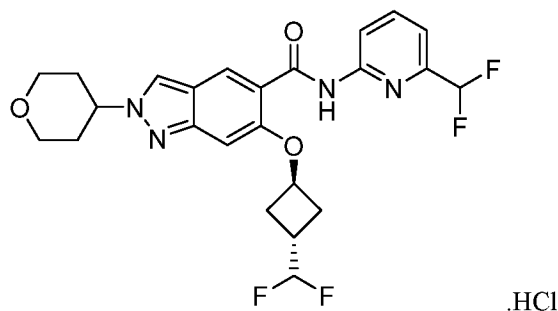
*стереохимию произвольно присваивали

Указанные в заголовке соединения получали из N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид (Получение 20) и 2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната, используя метод, аналогичный тому, который был описан для примеров 42 и 43. Преп-SFC (Daicel Chiralcel OD-H; 250 x 30 мм, 10 μ м; 55% EtOH + 0,1% NH₄OH в CO₂) получали (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид и (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид.

*Пик 1, Пример 46; Выход: 16 мг, 34,9%; ЖХМС m/z = 459,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ : 1,35 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,59 (д, 6H), 2,08-2,10 (м, 1H), 2,17-2,21 (м, 3H), 3,94-3,96 (м, 2H), 4,98-5,01 (м, 2H), 6,52-6,74 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 8,01 (т, 1H), 8,19-8,47 (м, 2H), 8,65 (с, 1H).

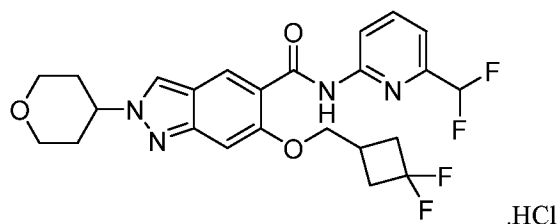
*Пик 2, Пример 47; Выход: 15 мг, 37,5%; ЖХМС m/z = 459,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ : 1,35 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,59 (д, 6H), 2,08-2,10 (м, 1H), 2,17-2,21 (м, 3H), 3,94-3,96 (м, 2H), 4,98-5,01 (м, 2H), 6,52-6,74 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 8,01 (т, 1H), 8,19-8,47 (м, 2H), 8,65 (с, 1H).

Пример 48: 6-((1R,3R)-3-(дифторметил)циклобутокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид



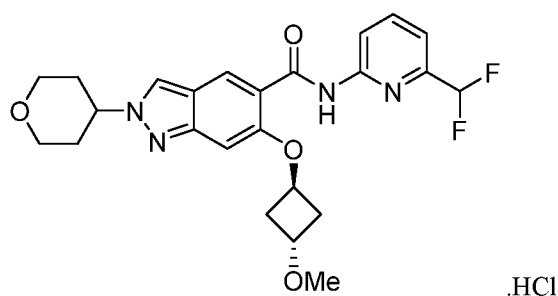
К раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Получение 123, 50 мг, 0,129 ммоль) и 3-(дифторметил)циклобутила метансульфоната (Получение 28, 55 мг, 70% чистоты) в ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (53 мг, 0,39 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Смесь фильтровали через слой Celite®, а фильтрат очищали преп-ВЭЖХ (Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм 4 μ m; 20-40% MeCN/ H_2O (0,05% HCl) с получением 6-((1R,3R)-3-(дифторметил)циклобутокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида гидрохлорида в виде желтого твердого вещества (8,2 мг, 12,9%). ЖХМС $m/z = 493,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ : 2,10-2,20 (м, 2H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 2H), 2,90-3,00 (м, 1H), 3,60-3,70 (м, 2H), 4,10-4,20 (м, 2H), 4,70-4,80 (м, 1H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,00-6,25 (м, 1H), 6,50-6,80 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 8,00 (т, 1H), 8,40-8,50 (м, 2H), 8,58 (с, 1H).

Пример 49: 6-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид



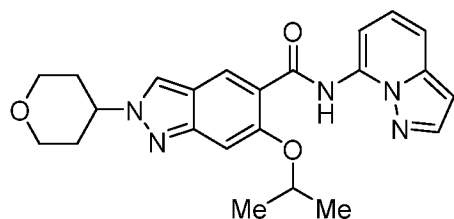
6-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид получали из N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Получение 123) и (3,3-дифторциклобутил)метил метансульфоната, используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 48. ЖХМС $m/z = 493,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ : 2,17-2,30 (м, 4H), 2,55-2,67 (м, 2H), 2,85-2,94 (м, 3H), 3,64-3,69 (м, 2H), 4,13-4,17 (м, 2H), 4,34-4,36 (м, 2H), 4,77-4,80 (м, 1H), 6,52-6,75 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 8,01 (т, 1H), 8,48 (д, 2H), 8,56 (д, 1H).

Пример 50: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-((1R,3R)-3-метоксициклобутокси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид



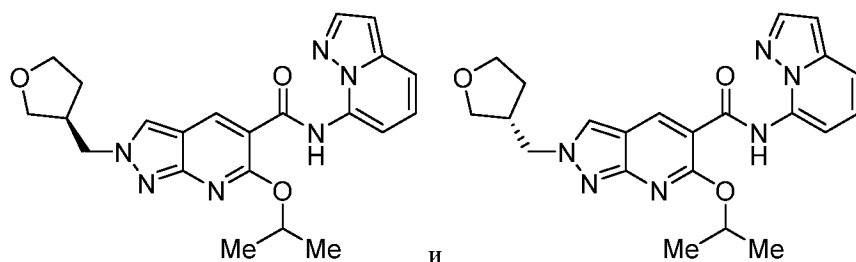
N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-((1r,3r)-3-метоксициклобутокси)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид получали из N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Получение 123) и 3-метоксициклобутил метансульфоната (Получение 29), используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 48. ЖХМС $m/z = 473,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 2,20-2,30 (м, 4H), 2,60-2,70 (м, 4H), 3,29 (с, 3H), 3,60-3,70 (м, 2H), 4,10-4,20 (м, 2H), 4,30-4,35 (м, 1H), 4,70-4,80 (м, 1H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,50-6,75 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,45-8,46 (м, 2H), 8,59 (с, 1H).

Пример 51: 6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



К раствору 7-йодпиразоло[1,5-а]пиридина (30 мг, 0,123 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид (Получение 125, 44,8 мг, 0,148 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (11,3 мг, 12,3 мкмоль), Xantphos (14,2 мг, 24,6 мкмоль) и Cs_2CO_3 (80,1 мг, 0,246 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат выпаривали досуха *в вакууме*. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (YMC-Actus Triart C18 150 x 30 мм x 5 мкм; 58-85 % MeCN/ H_2O (0,225% FA)) с получением 6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества (21,8 мг, 42,3%). ЖХМС $m/z = 420,3$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,68 (д, 6H), 2,16-2,36 (м, 4H), 3,55-3,69 (м, 2H), 4,19 (д, 2H), 4,62-4,65 (м, 1H), 4,94-5,01 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 7,17-7,26 (м, 2H), 7,31-7,33 (м, 1H), 7,94-8,12 (м, 3H), 8,80 (с, 1H), 11,99 (с, 1H).

Примеры 52 и 53: (S)-6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и (R)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



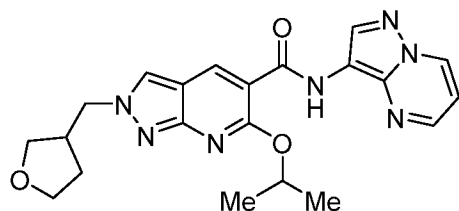
*стереохимию произвольно присваивали

К раствору 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамида (Получение 124, 123 мг, 0,406 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли 7-бромпиразоло[1,5-*a*]пиридин (40 мг, 0,203 ммоль), Cs₂CO₃ (132 мг, 0,406 ммоль), Xantphos (23,5 мг, 0,041 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (18,6 мг, 0,020 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в атмосфере N₂. Реакцию выпаривали *в вакууме*, а остаток очищали преп-ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 x 30 мм x 5 μм, 60-90% MeCN/H₂O (0,04% NH₄OH + 10 mM NH₄HCO₃) с получением 6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества (50 мг, 58%). Дополнительной очисткой преп-СФХ (Daicel Chiralcel OJ-H; 250 x 30 мм, 5 μм; 25-30% EtOH + 0,1% NH₄OH в CO₂) получали (S)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид и (R)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид.

*Пик 1, пример 52 (12,5 мг, 24,4%); ЖХМС *m/z* = 421,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ: 1,69 (д, 6H), 1,72-1,80 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 2,97-3,03 (м, 1H), 3,62-3,66 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 2H), 3,91-3,96 (м, 1H), 4,44 (д, 2H), 5,92-5,98 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 9,11 (с, 1H).

*Пик 2, пример 53 (11,1 мг, 21,9%); ЖХМС *m/z* = 421,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ: 1,70 (д, 6H), 1,73-1,80 (м, 1H), 2,04-2,12 (м, 1H), 2,98-3,04 (м, 1H), 3,63-3,67 (м, 1H), 3,76-3,83 (м, 2H), 3,92-3,97 (м, 1H), 4,44 (д, 2H), 5,92-5,98 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,46 (с, 1H), 9,11 (с, 1H).

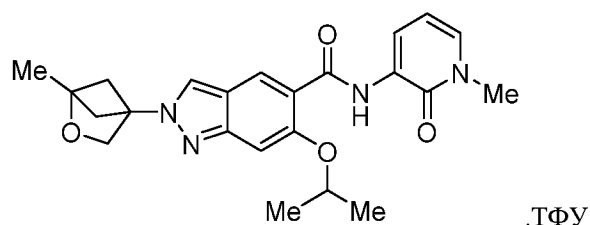
Пример 54: 6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид



К раствору 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты (Получение 104, 80 мг, 0,262 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-амин (70,3 мг, 0,524 ммоль) и ТЗР® (50 % масс. в EtOAc, 2 мл) в атмосфере N₂, и смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Реакцию выпаривали досуха в вакууме, а остаток разбавляли водным NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 30 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na₂SO₄) и выпаривали

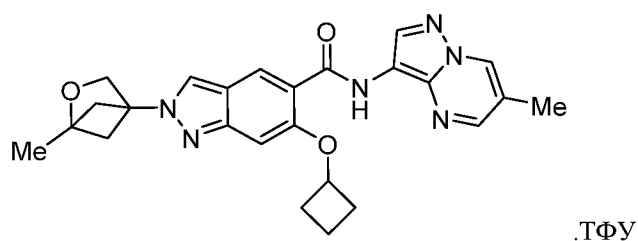
досуха. Остаток очищали Combi-Flash (PE/EtOAc; 3/1-0/1) с получением 6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (70 мг, 60%). ЖХМС $m/z = 422,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,65 (д, 6H), 1,71-1,80 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 2,96-3,04 (м, 1H), 3,62-3,66 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 2H), 3,90-3,97 (м, 1H), 4,43 (д, 2H), 5,74-5,81 (м, 1H), 6,99-7,03 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,85 (д, 1H), 9,01 (с, 1H).

Пример 55: 6-Изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида трифторацетат



К раствору 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (Получение 97, 38,3 мг, 0,121 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он (29,2 мг, 0,182 ммоль) и ТЗР (50 % масс. в EtOAc, 0,36 мл) в атмосфере N_2 , и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакцию выпаривали досуха в вакууме, а остаток разбавляли водным $NaHCO_3$ (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 30 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток очищали преп-ВЭЖХ-Sunfire (градиент, 5-55%) с получением 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида трифторацетата в виде белого твердого вещества (37,1 мг, 57%). ЖХМС $m/z = 423,2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 1,41-1,57 (м, 9H), 2,18 (дд, 2H), 2,33-2,44 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 4,10 (с, 2H), 5,00 (спт, 1H), 6,31 (т, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H), 8,51 (дд, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 10,89 (с, 1H).

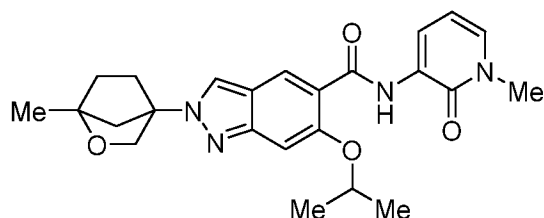
Пример 56: 6-Циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида трифторацетат



К смеси 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (Получение 98, 40 мг, 0,122 ммоль) и 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин гидрохлорида (33,7 мг, 0,183 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли ТЗР® (50 % масс. в EtOAc, 388 мг, 0,609 ммоль), и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc и H_2O , и водную фазу экстрагировали дополнительно EtOAc (3x 5 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток растворяли в $DMCO$ (3 мл) и очищали преп-ВЭЖХ-Sunfire (градиент, 5-65%) с получением 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (13,8 мг, 24,7%). ЖХМС $m/z = 459,1$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500

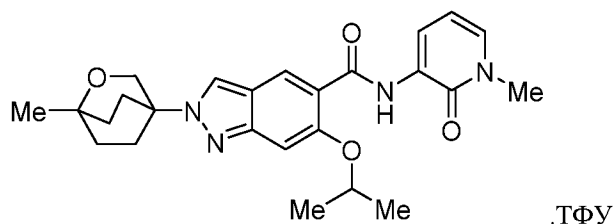
МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,50 (с, 3H), 1,72-1,85 (м, 1H), 1,89-2,00 (м, 1H), 2,18 (дд, 2H), 2,34 (д, 3H) 2,39-2,43 (м, 2H), 2,44-2,49 (м, 2H), 2,60-2,70 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 5,06 (квин, 1H), 7,05 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,70 (д, 2H), 8,93 (д, 1H), 10,65 (с, 1H).

Пример 57: 6-Изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида



К смеси 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (Получение 96, 38,7 мг, 0,117 ммоль) и 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (28,2 мг, 0,176 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли ТЗР® (50 % масс. в EtOAc, 373 мг, 0,586 ммоль), и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc и H_2O , и водную фазу экстрагировали дополнительно EtOAc (3x 5 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток растворяли в ДМСО (3 мл) и очищали преп-ВЭЖХ-XSelect (градиент, 5-65%) с получением 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (22,3 мг, 34,6%). ЖХМС $m/z = 437,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,36-1,47 (м, 3H), 1,51 (д, 6H), 1,78 - 1,89 (м, 1H), 1,97 (тд, 1H), 2,20-2,31 (м, 2H), 2,31-2,40 (м, 2H), 3,52-3,63 (м, 3H), 4,01 (дд, 1H), 4,08 (д, 1H), 5,00 (спт, 1H), 6,31 (т, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H), 8,51 (дд, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 10,90 (с, 1H).

Пример 58: 6-Изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат



К смеси 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (Получение 95, 40 мг, 0,116 ммоль) и 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (28,0 мг, 0,174 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли ТЗР® (50 % масс. в EtOAc, 370 мг, 0,581 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc и H_2O , и водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (3x 5 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха в вакууме. Остаток растворяли в ДМСО (3 мл) и очищали преп-ВЭЖХ-Sunfire (градиент, 5-60%) с получением 6-изопропокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (34,4 мг, 65,7%). ЖХМС $m/z = 451,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,13 (с, 3H), 1,51 (д, 6H), 1,81-2,01 (м, 4H), 2,25 (тд, 2H), 2,38 (тд, 2H), 3,45-3,63 (м, 3H), 4,02-4,22 (м, 2H), 5,00 (спт, 1H), 6,30 (т, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H), 8,51 (дд, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 10,90 (с, 1H).

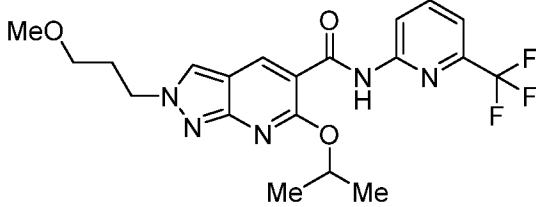
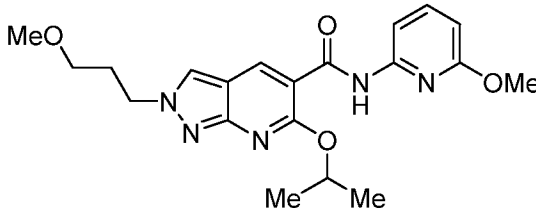
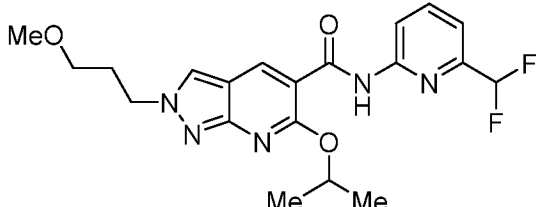
Пример 59-103.

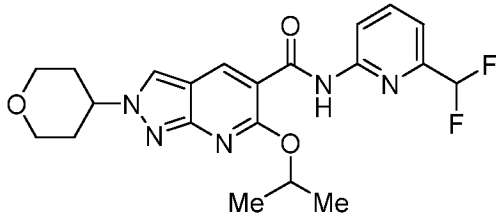
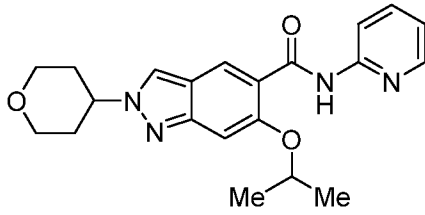
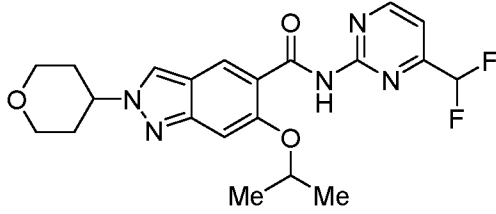
Указанные в заголовке соединения получали из подходящей карбоновой кислоты (Кислота-1 - Кислота-13, ниже) и подходящего амина (R-NH₂), используя метод, аналогичный тому, который был описан для примера 58. Очистка, как изложено в таблице.

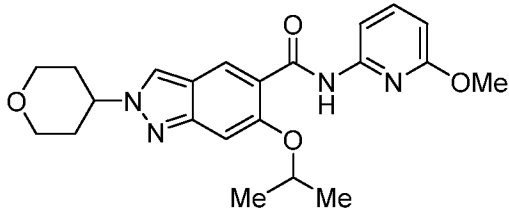
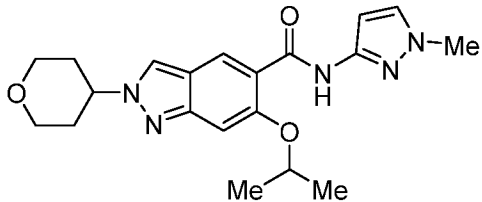
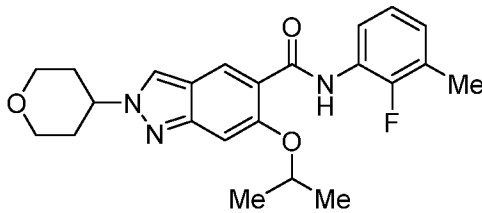
Кислота-1: 6-изопропокси-2-(4-метоксибутан-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 90);
 Кислота-2: 6-изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 107);
 Кислота-3: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 108);
 Кислота-4: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 91);
 Кислота-5: 6-изопропокси-2-((1 α ,3 γ)-3-метоксициклобутил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 102);
 Кислота-6: 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 92);
 Кислота-7: 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 104);
 Кислота-8: 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 98);
 Кислота-9: 6-этокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 100);
 Кислота-10: 6-метокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 99);
 Кислота-11: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 97);
 Кислота-12: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 96);
 Кислота-13: 6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 95);
 Кислота-17: 6-циклобутокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновая кислота (Получение 137).

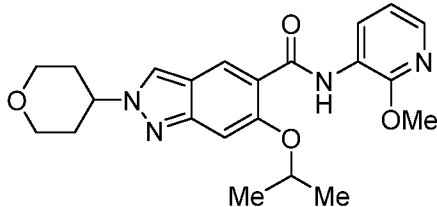
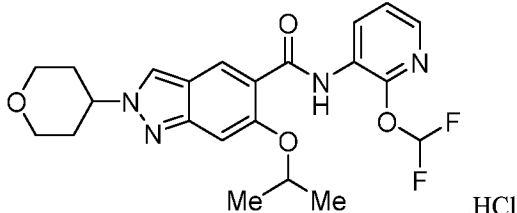
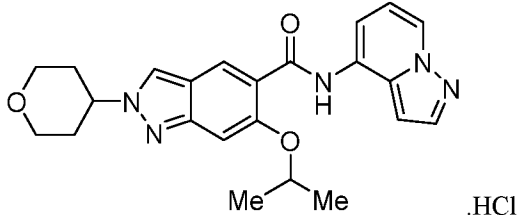
Условия ВЭЖХ в следующей таблице относятся к следующим колонкам. Преп-ВЭЖХ-Synergi = Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм, 4 мм; MeCN/H₂O + 0,05% HCl; Преп-ВЭЖХ-УМС = YMC-Actus Triart C18 150 x 30 мм, 5 μ м; MeCN/H₂O (0,225% HCO₂H); Преп-ВЭЖХ-DuraShell = Agela DuraShell C18 150 x 25 мм, 5 мкм; MeCN/H₂O (0,04% NH₄OH + 10 mM NH₄HCO₃); Преп-ВЭЖХ-Xtimate = Welch Xtimate C18 150 x 25 мм, 5 мкм; MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃); Преп-ВЭЖХ-Gemini = Phenomenex Gemini NX-C1 75 x 30 мм, 3 μ м; MeCN/H₂O (0,04% NH₄OH + 10 mM NH₄HCO₃); Преп-ВЭЖХ-Sunfire = Waters Sunfire C18 100 x 19 мм, 5 μ м; MeOH/H₂O +0,1% ТФУ; Преп-ВЭЖХ-XSelect = Waters XSelect CSH Prep C18 100 x 19 мм, 5 μ м; MeOH/H₂O +0,1% NH₄OH

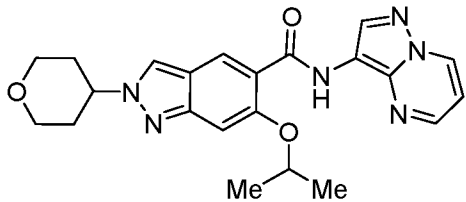
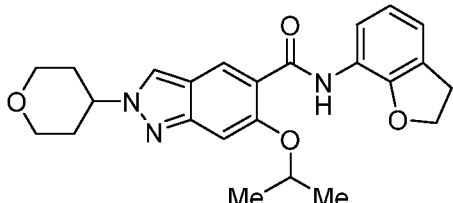
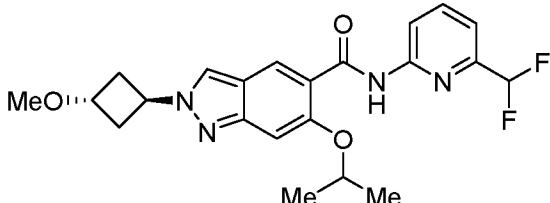
Пример №	Название/Структура/ВЭЖХ/Реагенты/Данные
59	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(4-метоксибутан-2-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид Преп-ВЭЖХ-Synergi; 49-69%

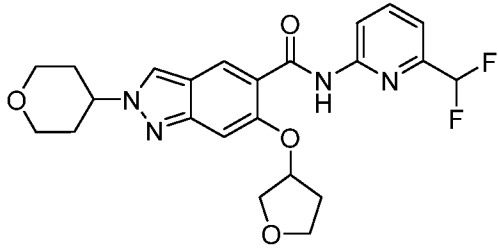
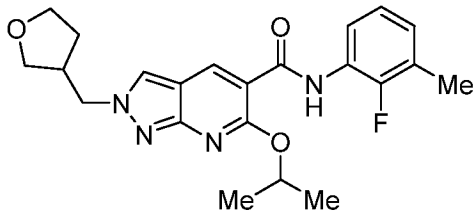
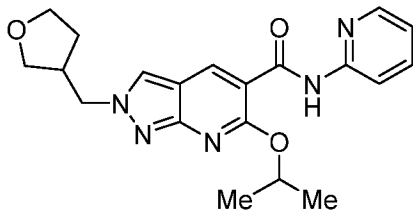
	Реагенты: Кислота-1; RNH₂: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин 51 мг, 22%. ЖХМС m/z = 433,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,57 (д, 6H), 1,66 (д, 3H), 2,15-2,20 (м, 1H), 2,25-2,30 (м, 1H), 3,10-3,15 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,70-3,80 (м, 2H), 4,90-5,00 (м, 1H), 6,50-6,75 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,90-8,00 (м, 1H), 8,40-8,50 (м, 2H), 8,63 (с, 1H).
60	6-Изопропокси-2-(3-метоксипропил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида гидрохлорид  66-86% Преп-ВЭЖХ-Synergi Реагенты: Кислота-2; RNH₂: 6-(трифторметил)пиридин-2-амин 10,5 мг, 8,7%. ЖХМС m/z = 438,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,58 (д, 6H), 2,21-2,27 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,37 (т, 2H), 4,51 (т, 2H), 5,67-5,72 (м, 1H), 7,54 (д, 1H), 8,03-8,07 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,56-8,58 (м, 1H), 8,97 (с, 1H).
61	6-Изопропокси-2-(3-метоксипропил)-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида гидрохлорид  58-78% Преп-ВЭЖХ-Synergi Реагенты: Кислота-2; RNH₂: 6-метоксипиридин-2-амин 67 мг, 61%. ЖХМС m/z = 400,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,60 (д, 6H), 2,21-2,27 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,37 (т, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,50 (т, 2H), 5,67-5,72 (м, 1H), 6,55 (д, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,96 (с, 1H).
62	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(3-метоксипропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида гидрохлорид  56-66% Преп-ВЭЖХ-Synergi Реагенты: Кислота-2; RNH₂: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин

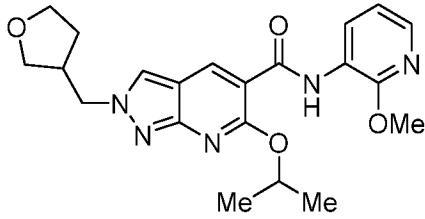
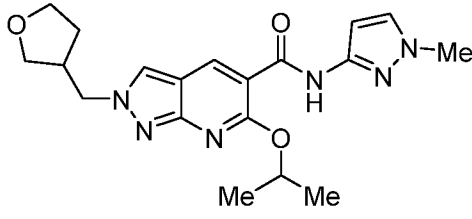
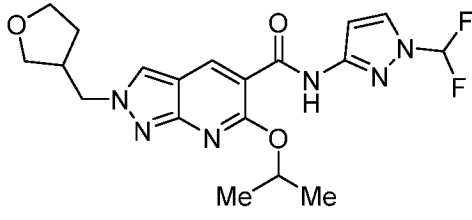
	45,7 мг, 39,8%. ЖХМС $m/z = 420,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,58 (д, 6H), 2,21-2,27 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,37 (т, 2H), 4,50 (т, 2H), 5,67-5,73 (м, 1H), 6,50-6,73 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,97-8,01 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,96 (с, 1H).
63	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  55-75% Преп-ВЭЖХ-Synergi Реагенты: Кислота-3; RNH_2: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин 14,7 мг, 13,5%. ЖХМС $m/z = 432,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ: 1,59 (д, 6H), 2,15-2,20 (м, 2H), 2,21-2,32 (м, 2H), 3,61-3,68 (м, 2H), 4,10-4,15 (м, 2H), 4,68-4,76 (м, 1H), 5,67-5,74 (м, 1H), 6,48-6,76 (м, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,98-8,02 (м, 1H), 8,45-8,48 (м, 2H), 8,97 (с, 1H).
64	6-Изопропокси-N-(пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид формиат  .HCO₂H Преп-ВЭЖХ-УМС; 44-68% Реагенты: Кислота-4; RNH_2: пиридин-2-амин 45 мг, 34,5%. ЖХМС $m/z = 381,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 1,45-1,47 (д, 6H), 2,07-2,13 (м, 4H), 3,49-3,54 (м, 2H), 3,99-4,03 (м, 2H), 4,76-4,77 (м, 1H), 4,96-4,97 (м, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,83-7,85 (д, 1H), 8,28-8,30 (д, 1H), 8,36-8,37 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 10,84 (с, 1H).
65	N-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид гидрохлорид  .HCl 41-61% Преп-ВЭЖХ-Synergi Реагенты: Кислота-4; RNH_2: 4-(дифторметил)пиримидин-2-амин 33 мг, 46%. ЖХМС $m/z = 432,3$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,61 (д, 6H), 2,16-2,22 (м, 2H), 2,52-2,55 (м, 2H), 3,70 (т, 2H), 4,18-4,22 (м, 2H), 4,98-5,01 (м, 1H), 5,30 (уш. с,

	1H), 6,41-6,64 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,37-7,38 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,88-8,91 (м, 2H), 10,88 (с, 1H).
66	6-Изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-DuraShell; 45-75%. Реагенты: Кислота-4; RNH₂: 6-метоксипиридин-2-амин 31,5 мг, 46,7%. ЖХМС m/z = 411,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,61 (д, 6H), 2,18-2,33 (м, 4H), 3,58-3,65 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,15-4,23 (м, 2H), 4,58-4,65 (м, 1H), 4,84-4,93 (м, 1H), 6,50 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,63(т, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,08(с, 1H), 8,78 (с, 1H), 10,85 (с, 1H).
67	6-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-DuraShell; 26-56%. Реагенты: Кислота-4; RNH₂: 1-метил-1H-пиразол-3-амин 35,2 мг, 55,9%. ЖХМС m/z = 384,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,57 (д, 6H), 2,19-2,32 (м, 4H), 3,58-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,15-4,20 (м, 2H), 4,55-4,65 (м, 1H), 4,78-4,88 (м, 1H), 6,83 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 10,56 (с, 1H).
68	N-(2-фтор-3-метилфенил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-УМС; 65-90%. Реагенты: Кислота-4; RNH₂: 2-фтор-3-метиланилин 45,7 мг, 67,9%. ЖХМС m/z = 412,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,56 (д, 6H), 2,22-2,30 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 3,58-3,85 (м, 2H), 4,19 (д, 2H), 4,56-4,65 (м, 1H), 4,85-4,93 (м, 1H), 6,92 (т, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,48 (т, 1H), 8,79 (с, 1H), 10,53 (с, 1H).
69	6-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

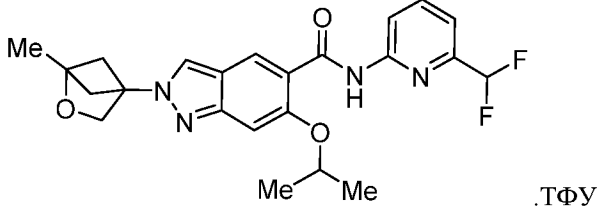
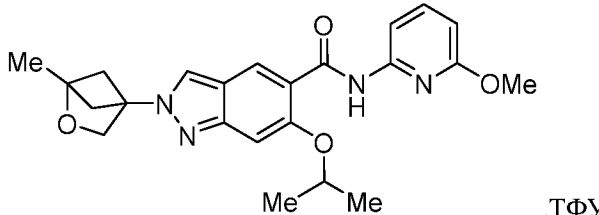
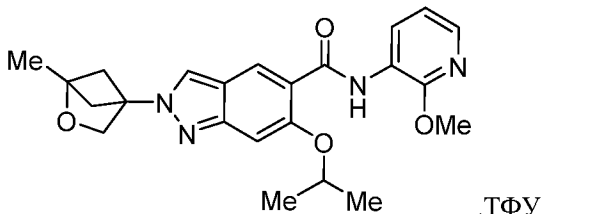
	 Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 39-69%. Реагенты: Кислота-4; RNH₂: 2-метоксипиридин-3-амин 45,9 мг, 67,9%. ЖХМС m/z = 411,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,56 (д, 6H), 2,20-2,32 (м, 4H), 3,56-3,65 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 4,15-4,22 (м, 2H), 4,56-4,65 (м, 1H), 4,86-4,93 (м, 1H), 6,93-6,97 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,88 (дд, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,91 (дд, 1H), 10,49 (с, 1H).
70	N-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид  52-72% Преп-ВЭЖХ-Synergi Реагенты: Кислота-4; RNH₂: 2-(дифторметокси)пиридин-3-амин 50 мг, 40%. ЖХМС m/z = 447,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,58 (д, 6H), 2,20-2,28 (м, 4H), 3,62-3,67 (м, 2H), 4,11-4,15 (м, 2H), 4,77-4,79 (м, 1H), 4,99-5,04 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,60-7,90 (м, 1H), 7,94 (к, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,90-8,92 (м, 1H).
71	6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид  41-61% Преп-ВЭЖХ-Synergi Реагенты: Кислота-4; RNH₂: пиразоло[1,5-a]пиридин-4-амин 60 мг, 87%. ЖХМС m/z = 420,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,62 (д, 6H), 2,19-2,25 (м, 2H), 2,41-2,44 (м, 2H), 3,67 (т, 2H), 4,19-4,23 (м, 2H), 5,01-5,05 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,90-6,94 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,21-8,25 (м, 2H), 8,45-8,47 (м, 1H), 8,86 (с, 1H), 10,15 (с, 1H).
72	6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

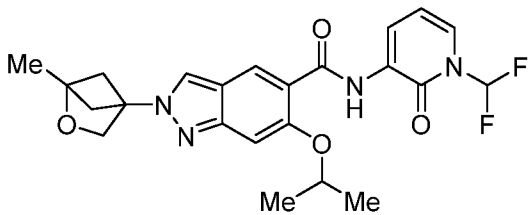
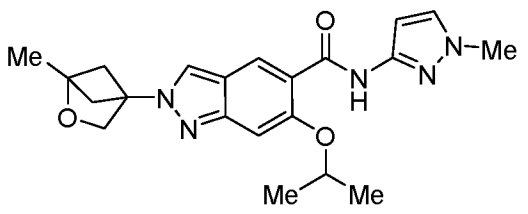
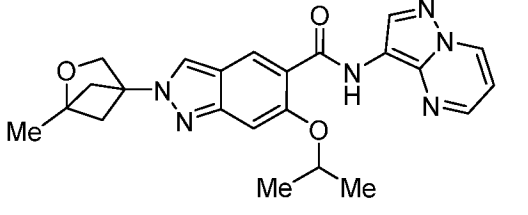
	 Преп-ВЭЖХ-УМС; 40-65%. Реагенты: Кислота-4; RNH₂: пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин 55,7 мг, 57,5%. ЖХМС m/z = 421,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,64 (д, 6H), 2,16-2,29 (м, 4H), 3,62-3,68 (м, 2H), 4,11-4,15 (м, 2H), 4,73-4,76 (м, 1H), 5,01-5,04 (м, 1H), 6,99-7,02 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 8,47-8,51(м, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,82-8,86 (м, 2H).
73	N-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида гидрохлорид  56-76% Преп-ВЭЖХ-Synergi Реагенты: Кислота-4; RNH₂: 2,3-дигидробензофуран-7-амин 56 мг, 80%. ЖХМС m/z = 422,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,56 (д, 6H), 2,24-2,32 (м, 4H), 3,31 (т, 2H), 3,64 (т, 2H), 4,17-4,21 (м, 2H), 4,64-4,67 (м, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,89-4,92 (м, 1H), 6,89-6,92 (м, 1H), 6,96-6,99 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,36-8,38 (м, 1H), 8,80 (с, 1H), 10,31 (с, 1H).
74	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((1R,3R)-3-метоксициклобутил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Реагенты: Кислота-5; RNH₂: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин CombiFlash: EtOAc/PE; 0.1-1:1 175 мг, 49%. ЖХМС m/z = 431,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,57 (д, 6H), 2,60-2,70 (м, 2H), 2,80-2,90 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 4,30-4,40 (м, 1H), 4,90-5,00 (м, 1H), 5,20-5,30 (м, 1H), 6,50-6,75 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,90-8,00 (м, 1H), 8,40-8,50 (м, 2H), 8,61 (с, 1H).
75	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-2H-индазол-5-карбоксамида

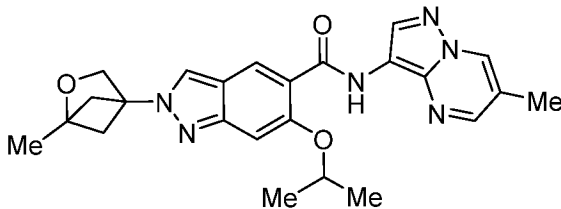
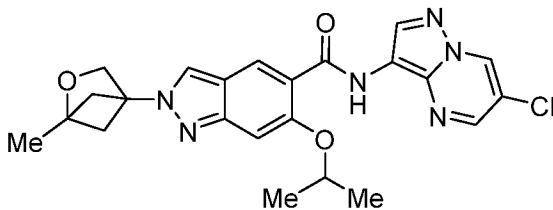
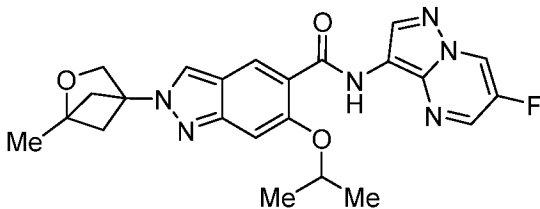
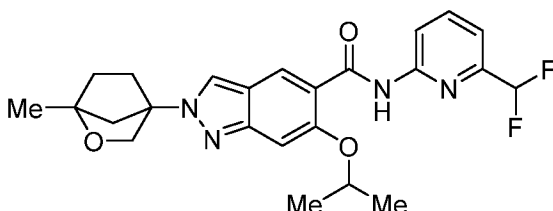
	 Реагенты: Кислота-6; RNH₂: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 38-65%. 35 мг, 36%. ЖХМС m/z = 459,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 2,23-2,33 (м, 4H), 2,38-2,54 (м, 2H), 3,62 (тд, 2H), 4,00-4,05 (м, 1H), 4,12-4,28 (м, 5H), 4,58-4,66 (м, 1H), 5,22-5,26 (м, 1H), 6,38-6,62 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,88 (т, 1H), 7,10 (с, 1H), 8,52(д, 1H), 8,75 (с, 1H), 10,69 (с, 1H).
76	N-(2-фтор-3-метилфенил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  Реагенты: Кислота-7; RNH₂: 2-фтор-3-метиланилин 60-80% Преп-ВЭЖХ-Synergi 15,1 мг, 18,6%. ЖХМС m/z = 413,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,57 (д, 6H), 1,71-1,80 (м, 1H), 2,04-2,12 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,97-3,05 (м, 1H), 3,61-3,66 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,90-3,96 (м, 1H), 4,43 (д, 2H), 5,76-5,83 (м, 1H), 7,00-7,11 (м, 2H), 8,28-8,30 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 10,49 (с, 1H).
77	6-Изопропокси-N-(пиридин-2-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  Реагенты: Кислота-7; RNH₂: пиридин-2-амин 36-56% Преп-ВЭЖХ-Synergi 32,7 мг, 41,5%. ЖХМС m/z = 382,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,58 (д, 6H), 1,71-1,80 (м, 1H), 2,02-2,12 (м, 1H), 2,96-3,03 (м, 1H), 3,61-3,66 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,90-3,97 (м, 1H), 4,43 (д, 2H), 5,68-5,75 (м, 1H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,81-7,87 (м, 1H), 8,32-8,36 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,96 (с, 1H).
78	6-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

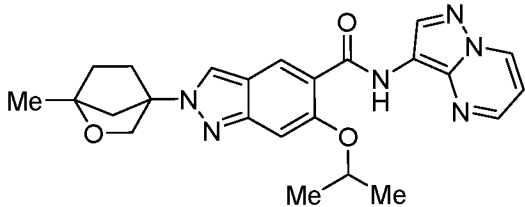
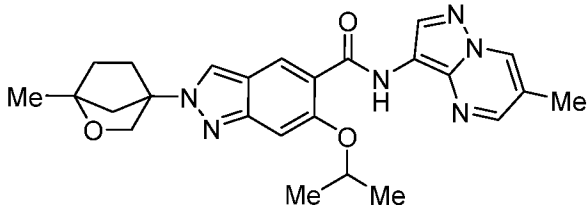
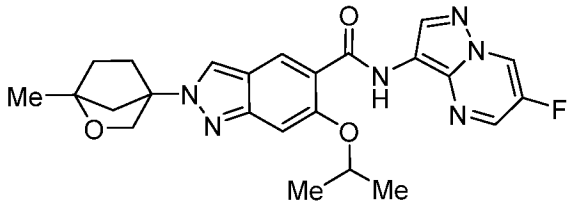
	 Реагенты: Кислота-7; RNH₂: 2-метоксипиридин-3-амин 51-71% Преп-ВЭЖХ-Synergi 30,6 мг, 44,4%. ЖХМС m/z = 412,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,59 (д, 6H), 1,71-1,80 (м, 1H), 2,02-2,12 (м, 1H), 2,06-3,03 (м, 1H), 3,61-3,66 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,90-3,96 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,26 (д, 2H), 5,80-5,87 (м, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,87-7,90 (м, 1H), 8,42 (м, 1H), 8,79-8,82 (м, 1H), 9,02 (с, 1H).
79	6-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  Реагенты: Кислота-7; RNH₂: 1-метил-1H-пиразол-3-амин 32-52% Преп-ВЭЖХ-Synergi 26,2 мг, 40,8%. ЖХМС m/z = 385,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,56 (д, 6H), 1,70-1,79 (м, 1H), 2,95-3,03 (м, 2H), 3,61-3,65 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,90-3,96 (м, 1H), 4,42 (д, 2H), 5,67-5,74 (м, 1H), 6,69 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,89 (с, 1H).
80	N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  Реагенты: Кислота-7; RNH₂: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин Преп-ВЭЖХ-Gemini; 33-63%. 28,6 мг, 48,6%. ЖХМС m/z = 443,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,55 (д, 6H), 1,71-1,78 (м, 1H), 2,03-2,10 (м, 1H), 2,96-3,02 (м, 1H), 3,61-3,65 (м, 1H), 3,75-3,81 (м, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 4,42 (д, 2H), 5,66-5,72 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,28-7,53 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,88 (с, 1H).
81	N-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

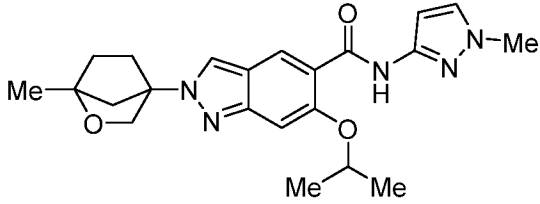
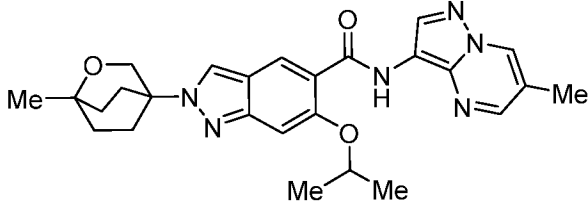
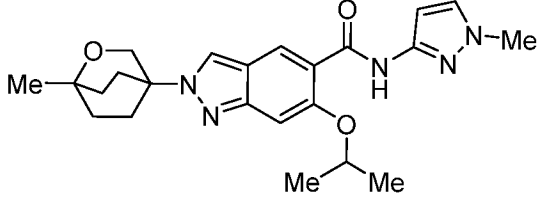
	Реагенты: Кислота-7; RNH₂: 3-амино-5-фтор-1-метилпиридин-2(1H)-он Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 32-62%. 47,8 мг, 68%. ЖХМС m/z = 452,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,63(д, 6H), 1,67-1,80 (м, 1H), 2,04-2,16 (м, 1H), 3,06-3,17 (м, 1H), 3,61-3,67 (м, 4H), 3,75-3,85 (м, 2H), 3,93-4,00 (м, 1H), 4,34 (д, 2H), 5,85-5,98 (м, 1H), 6,96 (т, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,60-8,70 (м, 1H), 9,00 (с, 1H), 11,11 (с, 1H).
82	6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксамид Реагенты: Кислота-3; RNH₂: пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин Преп-ВЭЖХ-Xtimate; 28-58%. 10,7 мг, 19,2%. ЖХМС m/z = 444,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,66 (д, 6H), 2,23-2,27 (м, 2H), 2,28-2,34 (м, 2H), 3,58-3,64 (м, 2H), 4,17-4,21 (м, 2H), 4,56-4,63 (м, 1H), 5,88-5,94 (м, 1H), 6,80-6,83 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,41-8,43 (м, 1H), 8,60-8,63 (м, 1H), 9,00 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 10,81(с, 1H).
83	6-Циклобутокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида трифторацетат .ТФУ Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 5-60% Реагенты: Кислота-8; RNH₂: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он 34 мг, 36,7%. ЖХМС m/z = 435,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,37-1,57 (м, 3H), 1,66-1,85 (м, 1H), 1,91 (кв, 1H), 2,17 (дд, 2H), 2,34-2,43 (м, 2H), 2,55-2,64 (м, 4H), 3,51-3,62 (м, 3H), 4,05-4,18 (м, 2H), 5,00 (квин, 1H), 6,27-6,37 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,45 (дд, 1H), 8,52 (дд, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 10,91 (с, 1H).
84	6-Циклобутокси-N-(1-(диформетил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамида трифторацетат

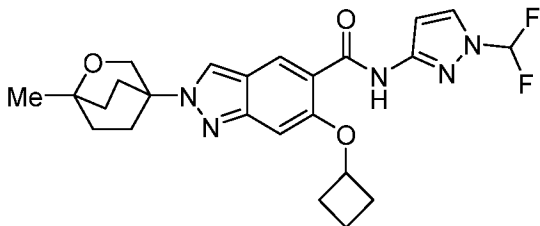
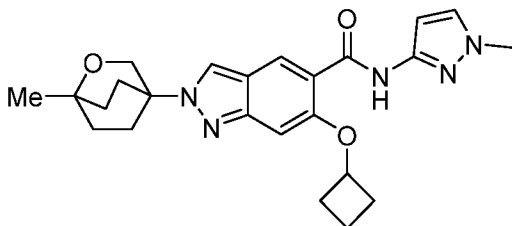
	Реагенты: Кислота-10; RNH₂: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин 21,7 мг, 38,7%. ЖХМС m/z = 415,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50 (с, 3H), 2,18 (дд, 2H), 2,35-2,44 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,11 (с, 2H), 6,78-7,04 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 8,06 (т, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 10,75 (с, 1H).
88	N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат  Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 10-90% Реагенты: Кислота-11; RNH₂: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин 57,7 мг, 64,3%. ЖХМС m/z = 443,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,62 (д, 6H), 1,67 (с, 3H), 2,39-2,54 (м, 4H), 4,27 (с, 2H), 4,97 (спт, 1H), 6,59 (т, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 10,92 (уш. с, 1H).
89	6-Изопропокси-N-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат  Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 10-70% Реагенты: Кислота-11; RNH₂: 6-метоксипиридин-2-амин 32,4 мг, 63,3%. ЖХМС m/z = 423,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,42-1,62 (м, 9H), 2,18 (дд, 2H), 2,34-2,44 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,11 (с, 2H), 5,00 (дт, 1H), 6,59 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,70-7,81 (м, 1H), 7,85 (уш. д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 10,87 (с, 1H).
90	6-Изопропокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат  Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 5-65% Реагенты: Кислота-11; RNH₂: 2-метоксипиридин-3-амин 40,9 мг, 63%. ЖХМС m/z = 423,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,44-1,57 (м, 9H), 2,18 (дд, 2H), 2,35-2,44 (м, 2H), 3,95-4,06 (м, 3H), 4,11 (с, 2H), 5,04 (спт, 1H), 7,02-7,06 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,91 (дд, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,78 (дд, 1H), 10,46 (с, 1H).

91	N-(1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат  ТФУ Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 5-70% Реагенты: Кислота-11; RNH₂: 3-амино-1-(дифторметил)пиридин-2(1H)-он 36,9 мг, 66,5%. ЖХМС m/z = 459,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,45-1,56 (м, 9H), 2,18 (дд, 2H), 2,36-2,43 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,95-5,10 (м, 1H), 6,54 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,88-8,20 (м, 1H), 8,59 (дд, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 10,87 (с, 1H).
92	6-Изопропокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-XSelect; 5-55% Реагенты: Кислота-11; RNH₂: 1-метил-1H-пиразол-3-амин 30,2 мг, 63,1%. ЖХМС m/z = 396,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,43 (д, 6H), 1,50 (с, 3H), 2,17 (дд, 2H), 2,33-2,45 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,03-4,15 (м, 2H), 4,90 (спт, 1H), 6,61 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,61-8,70 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 10,54 (с, 1H).
93	6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-XSelect; 5-55% Реагенты: Кислота-11; RNH₂: пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин 33,1 мг, 63,2%. ЖХМС m/z = 433,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50 (с, 3H), 1,56 (д, 6H), 2,15-2,25 (м, 2H), 2,38-2,44 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 5,04 (квин, 1H), 6,98-7,12 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 8,54 (дд, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,80 (с, 1H), 9,03-9,15 (м, 1H), 10,74 (с, 1H).
94	6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

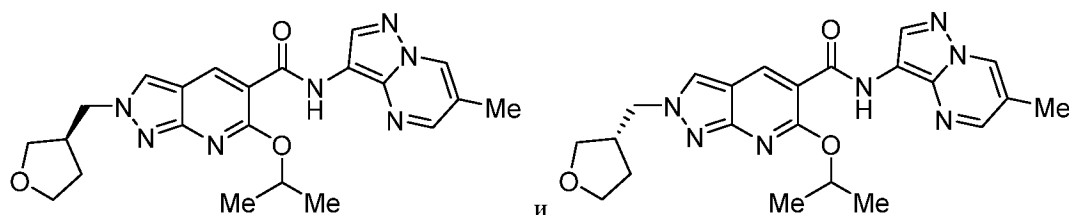
	 Преп-ВЭЖХ-XSelect; 5-65% Реагенты: Кислота-11; RNH₂: 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин 9,8 мг, 18,1%. ЖХМС m/z = 447,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50 (с, 3H), 1,54 (д, 6H), 2,14-2,21 (м, 2H), 2,30-2,36 (м, 3H), 2,40 (дд, 2H), 4,11 (с, 2H), 5,03 (спт, 1H), 7,26-7,41 (м, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,66-8,75 (м, 2H), 8,92 (д, 1H), 10,71 (с, 1H).
95	N-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-XSelect; 5-70% Реагенты: Кислота-11; RNH₂: 6-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин 4,8 мг, 8,5%. ЖХМС m/z = 467,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50 (с, 3H), 1,53 (д, 6H), 2,14-2,21 (м, 2H), 2,36-2,42 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 5,02 (спт, 1H), 7,32 (с, 1H), 8,58-8,59 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,76-8,85 (м, 1H), 9,47-9,58 (м, 1H), 10,74 (с, 1H).
96	N-(6-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид трифторацетат  ТФУ Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 5-70% Реагенты: Кислота-11; RNH₂: 6-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин 6,7 мг, 6,7%. ЖХМС m/z = 451,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,63 (с, 3H), 1,67 (д, 7H), 2,33-2,49 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 4,96 (квин, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 8,10-8,18 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,64 (дд, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,91 (с, 1H).
97	N-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид 

	Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 20-75% Реагенты: Кислота-12; RNH₂: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин 22,3 мг, 34,6%; ЖХМС m/z = 457,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50 (с, 3H), 1,58 (д, 6H), 1,90-2,11 (м, 2H), 2,30-2,39 (м, 1H), 2,41 (с, 2H), 2,44-2,55 (м, 1H), 4,12 (дд, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,90-5,04 (м, 1H), 6,44-6,79 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,43-8,51 (м, 2H), 8,64 (с, 1H), 11,05 (с, 1H).
98	6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-XSelect; 5-60% Реагенты: Кислота-12; RNH₂: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин 26,7 мг, 19,9%; ЖХМС m/z = 447,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,42 (с, 3H), 1,55 (д, 6H), 1,80-1,90 (м, 1H), 1,97 (дт, 1H), 2,20-2,40 (м, 4H), 4,02 (дд, 1H), 4,09 (д, 1H), 5,05 (спт, 1H), 7,04 (дд, 1H), 7,32 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 9,05-9,10 (м, 1H), 10,75 (с, 1H).
99	6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид трифторацетат  ТФУ Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 5-65% Реагенты: Кислота-12; RNH₂: 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин 12,9 мг, 19,9%; ЖХМС m/z = 461,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,42 (с, 3H), 1,55 (д, 6H), 1,84 (ддт, 1H), 1,91-2,02 (м, 1H), 2,21-2,32 (м, 2H), 2,32-2,41 (м, 5H), 4,02 (дд, 1H), 4,09 (д, 1H), 4,99-5,10 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,86-8,99 (м, 1H), 10,73 (с, 1H).
100	N-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-6-изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-XSelect; 5-65% Реагенты: Кислота-12; RNH₂: 6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин

	0,5 мг, 0,8%; ЖХМС $m/z = 465,2 [M+H]^+$.
101	6-Изопропокси-N-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-XSelect; 5-55% Реагенты: Кислота-12; RNH_2: 1-метил-1Н-пиразол-3-амин 28,8 мг, 49,9%; ЖХМС $m/z = 410,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ: 1,33-1,49 (м, 9H), 1,77-1,90 (м, 1H), 1,96 (тд, 1H), 2,17-2,29 (м, 2H), 2,29-2,39 (м, 2H), 3,65-3,81 (м, 3H), 4,00 (дд, 1H), 4,07 (д, 1H), 4,90 (сшг, 1H), 6,60 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 10,53 (с, 1H).
102	6-Изопропокси-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 5-70% Реагенты: Кислота-13; RNH_2: 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин 1,3 мг, 3%. ЖХМС $m/z = 475,3 [M+H]^+$
103	6-Изопропокси-N-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид  Преп-ВЭЖХ-Sunfire; 5-70% Реагенты: Кислота-13; RNH_2: 1-метил-1Н-пиразол-3-амин 21,9 мг, 57,5%. ЖХМС $m/z = 424,3 [M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ: 1,13 (с, 3H), 1,42 (д, 6H), 1,80-2,00 (м, 4H), 2,25 (тд, 2H), 2,31-2,43 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,07-4,20 (м, 2H), 4,84-4,98 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 10,54 (с, 1H).

139	6-циклобутокси-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Реагенты: Кислота-17; RNH₂: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин 7,7 мг, выход 11%. ЖХМС m/z = 472,2 [M+H]⁺
140	6-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Реагенты: Кислота-17; R-NH₂: 1-метил-1H-пиразол-3-амин 8,5 мг, выход 14%. ЖХМС m/z = 436,2 [M+H]⁺ ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,10 (с, 3H), 1,73-1,68 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 3H), 2,24-2,13 (м, 4H), 2,32-2,29 (м, 2H), 2,56-2,54 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 4,08 (с, 2H), 4,93-4,89 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 10,41 (с, 1H).

Примеры 104 и 105: (R)-6-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-5-карбоксамид и (S)-6-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-5-карбоксамид



*Стереохимию произвольно присваивали

К раствору 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиримидин-5-карбоновой кислоты (Получение 104, 130 мг, 0,426 ммоль) и 6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин (126 мг, 0,852 ммоль) в пиридине (4 мл) добавляли ТЗР® (50 % масс. в EtOAc, 135 мг, 0,426 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, и остаток разбавляли насыщенным водн. NaHCO₃ (pH 7) и экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха, а остаток очищали Combi-Flash (3:1

PE/EtOAc) с получением 6-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (185 мг, 97,8%). ЖХМС $m/z = 436,0$ $[M+H]^+$. Дополнительной очисткой преп-СФХ (Chiralpak AY-3; 100 x 4,6 мм, 3 μ м; 40% EtOH + 0,05% DEA в CO₂) получали (R)-6-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и (S)-6-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид.

*Пик 1, пример 104; 60 мг, 31,1%; ЖХМС $m/z = 436,1$ $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 1,65 (д, 6H), 1,74-1,79 (м, 1H), 2,12-2,22 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,93-3,06 (м, 1H), 3,64-3,66 (м, 1H), 3,74-3,83 (м, 2H), 3,78-3,95 (м, 1H), 4,43 (д, 2H), 5,77 (м, 1H), 8,42-8,46 (м, 2H), 8,62-8,67 (м, 1H), 8,71 (с, 1H), 9,01 (с, 1H).

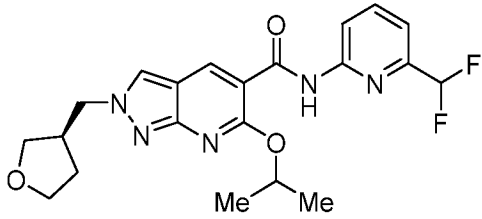
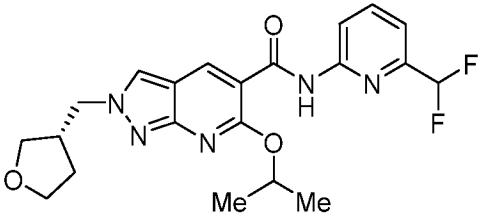
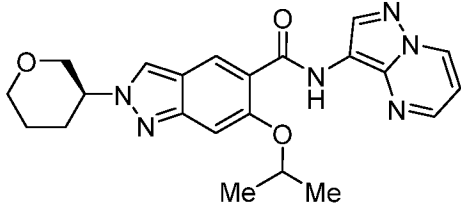
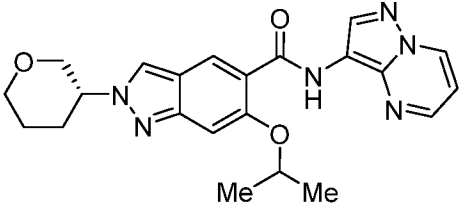
*Пик 2, пример 105; 80 мг, 43,2%; ЖХМС $m/z = 436,0$ $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 1,65 (д, 6H), 1,71-1,79 (м, 1H), 2,05-2,09 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,94-3,05 (м, 1H), 3,63-3,66 (м, 1H), 3,75-3,84 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 1H), 4,43 (д, 2H), 5,78 (м, 1H), 8,42-8,46 (м, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 9,01 (с, 1H).

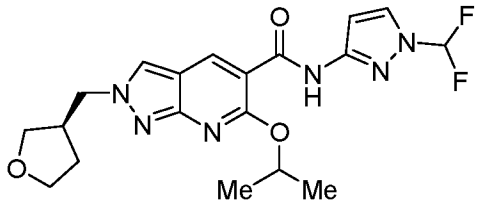
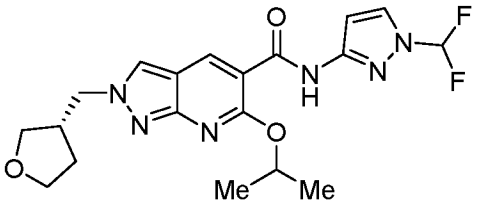
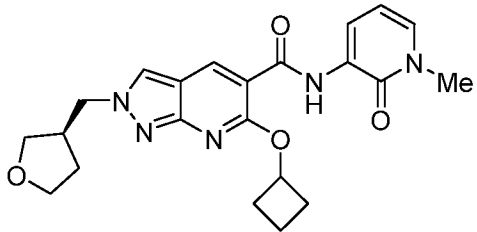
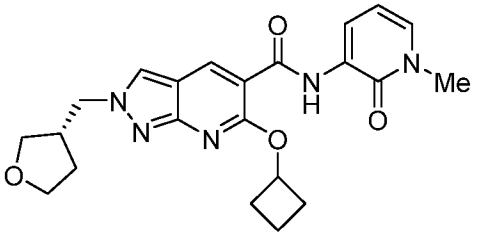
Примеры 106-117.

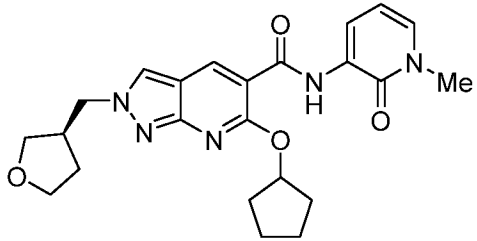
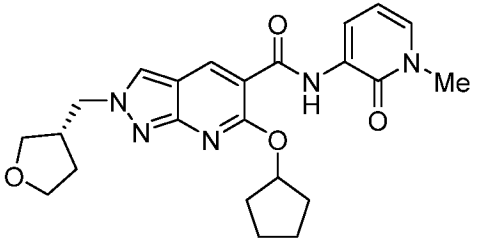
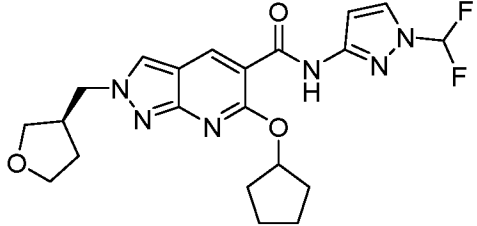
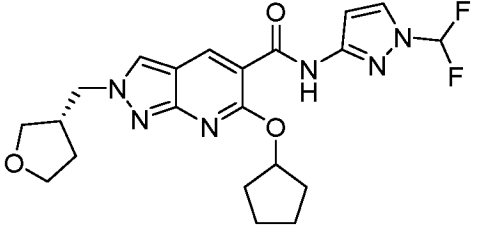
Следующие пары энантиомеров (*Стереохимию произвольно присваивали) получали из соответствующей карбоновой кислоты (Кислоты-7, 14, 15 или 16) и амина (RNH₂), используя метод, аналогичный тому, который был описан для примеров 104 и 105. Следующие коды описывают условия преп-СФХ, используемые в таблице ниже: СФХ-А: CHIRALPAK IC; 250 x 30 мм, 5 μ м; 45% MeOH + 0,1% NH₄OH в CO₂; СФХ-В: CHIRALPAK AD-3; 150 x 4,6 мм, 3 μ м; 40% EtOH + 0,05% DEA в CO₂; СФХ-С: REGIS (S,S) WHELK-O1; 250 x 30 мм, 5 μ м; 50% MeOH + 0,1% NH₄OH в CO₂; СФХ-Д: CHIRALPAK AY-H; 250 x 30 мм, 5 мкм; 40% EtOH + 0,1% NH₄OH в CO₂; СФХ-Е: Phenomenex Cellulose 2 100 x 4,6 мм, 3 мкм; 20% MeCN в MeOH + 0,05% DEA в CO₂; СФХ-Ф: Phenomenex Cellulose-2 250 x 30 мм, 10 μ м; 50% EtOH + 0,1% NH₄OH в CO₂.

Кислота-7: 6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 104); Кислота-14: 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 103); Кислота-15: 6-циклобутокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 105); Кислота-16: 6-(циклопентилокси)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 106).

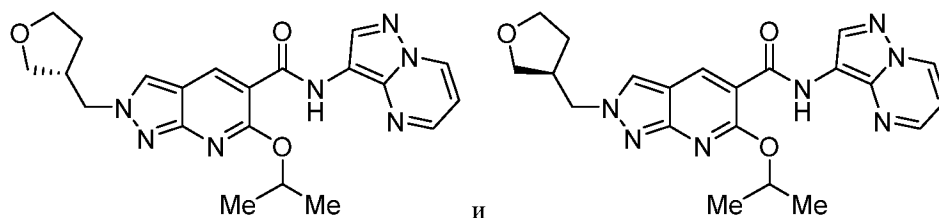
Пример	*Пик 1	*Пик 2
106 и 107	(R)-N-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид	(S)-N-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

	 Кислота-7; RNH₂: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин; СФХ-А 14,1 мг, 27,3%; ЖХМС m/z = 432,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,59 (д, 6H), 1,71-1,80 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 2,96-3,04 (м, 1H), 3,62-3,66 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 2H), 3,91-3,97 (м, 1H), 4,43 (д, 2H), 5,69-5,74 (м, 1H), 6,48-6,76 (м, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,98-8,02 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,97 (с, 1H).	 Кислота-7; RNH₂: 6-(дифторметил)пиридин-2-амин; СФХ-А 10,9 мг, 21,6%; ЖХМС m/z = 432,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,58 (д, 6H), 1,70-1,80 (м, 1H), 2,02-2,12 (м, 1H), 2,96-3,03 (м, 1H), 3,61-3,66 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 4,43 (д, 2H), 5,66-5,73 (м, 1H), 6,47-6,76 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,96-8,01 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,96 (с, 1H).
108 и 109	(S)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Кислота-14; 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота (Получение 103); RNH₂: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин; СФХ-В 72,4 мг, 36,2%; ЖХМС m/z = 421,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,64 (д, 6H), 1,81-1,86 (м, 2H), 2,30-2,36 (м, 2H), 3,61-3,67 (м, 1H), 3,90-3,95 (м, 2H), 4,18 (дд, 1H), 4,62-4,64 (м, 1H), 5,00-5,03 (м, 1H), 6,99 (дд, 1H), 7,18 (с, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,81-8,85 (м, 2H).	(R)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид  Кислота-14; RNH₂: пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин; СФХ-В 70,9 мг, 35,5%; ЖХМС m/z = 421,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,64 (д, 6H), 1,81-1,86 (м, 2H), 2,31-2,36 (м, 2H), 3,61-3,67 (м, 1H), 3,90-3,95 (м, 2H), 4,14 (дд, 1H), 4,60-4,64 (м, 1H), 5,00-5,03 (м, 1H), 7,00 (дд, 1H), 7,18 (с, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,82-8,85 (м, 2H).
110 и 111	(R)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид	(S)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-6-изопропокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

	 Кислота-7; RNH₂: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин; СФХ-С 37,4 мг, 41,6%; ЖХМС m/z = 421,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,55 (д, 6H), 1,72-1,79 (м, 1H), 2,03-2,09 (м, 1H), 2,96-3,02 (м, 1H), 3,61-3,65 (м, 1H), 3,74-3,81 (м, 2H), 3,92-3,95 (м, 1H), 4,42 (д, 2H), 5,66-5,72 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,28-7,52 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,88 (с, 1H).	 Кислота-7; RNH₂: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин; СФХ-С 29,9 мг, 33,2%; ЖХМС m/z = 421,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ: 1,55 (д, 6H), 1,71-1,79 (м, 1H), 2,03-2,09 (м, 1H), 2,96-3,02 (м, 1H), 3,61-3,65 (м, 1H), 3,76-3,82 (м, 2H), 3,90-3,94 (м, 1H), 4,42 (д, 2H), 5,66-5,72 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,28-7,52 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,88 (с, 1H).
112 и 113	(R)-6-циклобутокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  RCO₂H-15; RNH₂: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он; СФХ-D 21,3 мг, 26,6%; ЖХМС m/z = 424,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,59-1,67 (м, 1H), 1,67-1,78 (м, 1H), 1,86-1,98 (м, 2H), 2,53-2,58 (м, 2H), 2,83-2,91 (м, 1H), 3,30 (с, 2H), 3,49-3,54 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,63-3,71 (м, 2H), 3,76-3,82 (м, 1H), 4,39 (д, 2H), 5,45-5,53 (м, 1H), 6,32 (т, 1H), 7,45-7,48 (м, 1H), 8,49-8,52 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 10,93 (с, 1H).	(S)-6-циклобутокси-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  RCO₂H-15; RNH₂: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он; СФХ-D 23 мг, 28,2%; ЖХМС m/z = 424,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,60-1,78 (м, 2H), 1,88-1,98 (м, 2H), 2,54-2,57 (м, 2H), 2,83-2,90 (м, 1H), 3,30 (с, 2H), 3,50-3,54 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,61-3,71 (м, 2H), 3,76-3,82 (м, 1H), 4,39 (д, 2H), 5,45-5,53 (м, 1H), 6,32 (т, 1H), 7,47 (дд, 1H), 8,51 (дд, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 10,93 (с, 1H).
114 и 115	(R)-6-(циклопентилокси)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид	(S)-6-(циклопентилокси)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

	 RCO₂H-16; RNH₂: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он; CФХ-E 12,3 мг, 13,2%; ЖХМС m/z = 438,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,68-1,77 (м, 3H), 1,94-1,95 (м, 2H), 2,05-2,13 (м, 1H), 2,22 (д, 4H), 3,10-3,14 (м, 1H), 3,62-3,66 (м, 4H), 3,76-3,83 (м, 2H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,34 (д, 2H), 5,86-5,93 (м, 1H), 6,22-6,27 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,61-8,64 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 10,82 (с, 1H).	 RCO₂H-16; RNH₂: 3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он; CФХ-E 17,6 мг, 18,9%; ЖХМС m/z = 438,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,66-1,72 (м, 3H), 1,94-1,95 (м, 2H), 2,10 (уш. с, 1H), 2,22 (уш. с, 4H), 3,13 (уш. с, 1H), 3,62-3,65 (м, 4H), 3,77-3,82 (м, 2H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,34 (уш. с, 2H), 5,90 (уш. с, 1H), 6,23-6,27 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,98 (с, 1H), 10,74 (с, 1H).
116 и 117	(R)-6-(циклопентилокси)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  RCO₂H-16; RNH₂: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин; CФХ-F 31,6 мг, 31%; ЖХМС m/z = 447,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,68-1,74 (м, 1H), 1,74-1,83 (м, 2H), 1,94-2,00 (м, 2H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,05-2,10 (м, 2H), 2,11-2,20 (м, 2H), 3,08-3,16 (м, 1H), 3,65 (дд, 1H), 3,76-3,84 (м, 2H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,35 (д, 2H), 5,93-5,98 (м, 1H), 6,94-7,25 (м, 2H), 7,76 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 10,58 (уш. с, 1H).	(S)-6-(циклопентилокси)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид  RCO₂H-16; RNH₂: 1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин; CФХ-F 34,9 мг, 34,9%; ЖХМС m/z = 447,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,68-1,74 (м, 1H), 1,74-1,83 (м, 2H), 1,91-2,00 (м, 2H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,05-2,10 (м, 2H), 2,11-2,20 (м, 2H), 3,09-3,16 (м, 1H), 3,64 (дд, 1H), 3,76-3,84 (м, 2H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,35 (д, 2H), 5,94-5,97 (м, 1H), 6,94-7,25 (м, 2H), 7,76 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 10,58 (уш. с, 1H).

Примеры 118 и 119: (R)-6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и (S)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



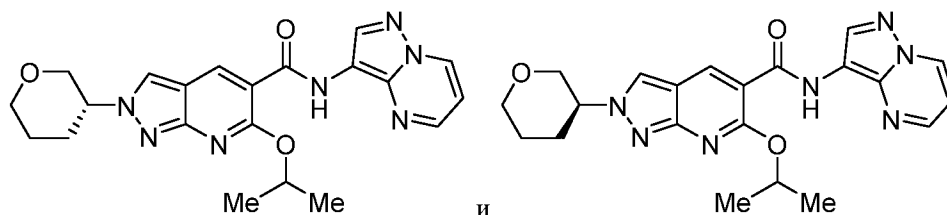
*стереохимию произвольно присваивали

6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-5-карбоксамид (Пример 54) очищали преп-СФХ (DAICEL CHIRALPAK AY-H; 250 x 30 мм, 5 μ м);
50% IPA + 0,1% NH₄OH в CO₂) с получением (R)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-
((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида и (S)-6-изопропокси-N-
(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
карбоксамида.

*Пик 1, Пример 118. 26,1 мг, 37,3%; ЖХМС m/z = 444,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 1,66 (д, 6H),
1,69-1,78 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 1H), 3,09-3,16 (м, 1H), 3,66 (дд, 1H), 3,76-3,85 (м, 2H), 3,94-4,01 (м, 1H), 4,36 (д,
2H), 5,86-5,93 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,62 (дд, 1H), 9,00 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,80
(уш. с, 1H).

*Пик 2, Пример 119. 30,5 мг, 43,6%; ЖХМС m/z = 444,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 1,66 (д, 6H),
1,69-1,78 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 1H), 3,09-3,16 (м, 1H), 3,66 (дд, 1H), 3,76-3,85 (м, 2H), 3,94-4,01 (м, 1H), 4,36 (д,
2H), 5,86-5,93 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,62 (дд, 1H), 9,00 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,80
(уш. с, 1H).

Примеры 120 и 121: (R)-6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-
2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и (S)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-
(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



*стереохимию произвольно присваивали

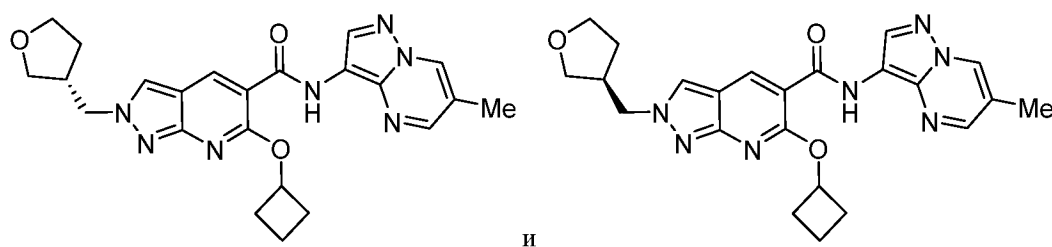
К раствору 6-изопропокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты
(Получение 103, 55 мг, 0,180 ммоль) в пиridине (3 мл) добавляли пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (48,3 мг,
0,360 ммоль) и ТЗР® (50 % масс. в EtOAc, 3 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14
ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, а остаток разбавляли водным NaHCO₃ (30 мл) и
экстрагировали EtOAc (3x 30 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na₂SO₄) и выпаривали
досуха *в вакууме*, а остаток очищали Combi-Flash (PE/EA; 1:1 - 0:1) с получением 6-изопропокси-N-
(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-
карбоксамида в виде желтого твердого вещества (80 мг, 94,8%). ЖХМС m/z = 422,3 [M+H]⁺.

6-Изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-5-карбоксамид очищали преп-СФХ (DAICEL CHIRALPAK AY-H; 250 x 30 мм, 5 μm); 50% IPA +
0,1% NH₄OH в CO₂) с получением (R)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-
пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида и (S)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-
3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида.

*Пик 1, пример 120; 23 мг, 28%; ЖХМС m/z = 422,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,66 (д, 6H), 1,75-
1,90 (м, 2H), 2,29-2,35 (м, 1H), 2,39-2,49 (м, 1H), 3,62-3,69 (м, 1H), 3,91-3,97 (м, 1H), 4,00-4,06 (м, 1H), 4,22 (дд,
1H), 4,52-4,59 (м, 1H), 5,87-5,94 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,62 (дд, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,11
(с, 1H), 10,80 (уш. с, 1H).

*Пик 2, пример 121; 23,9 мг, 29%; ЖХМС m/z = 444,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,66 (д, 6H), 1,79-
1,89 (м, 2H), 2,29-2,35 (м, 1H), 2,39-2,49 (м, 1H), 3,62-3,69 (м, 1H), 3,91-3,97 (м, 1H), 4,00-4,06 (м, 1H), 4,22 (дд,
1H), 4,52-4,59 (м, 1H), 5,54-5,87 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,62 (дд, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,11
(с, 1H), 10,80 (уш. с, 1H).

Пример 122 и 123: (R)-6-Циклобутокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-
ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и (S)-6-циклобутокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-
а]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



*стереохимию произвольно присваивали.

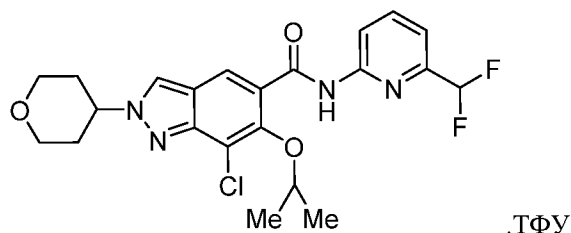
К раствору 6-циклобутокси-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой
кислоты (Получение 105, 100 мг, 0,315 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 6-метилпиразоло[1,5-
а]пиримидин-3-амин (93,4 мг, 0,630 ммоль) и ТЗР® (50 % масс. в EtOAc, 4 мл), и реакционную смесь
перемешивали при 20°C в течение 14 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха *в вакууме*, а остаток
разбавляли водным NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 30 мл). Объединенные органические
вещества сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха *в вакууме*, а остаток очищали Combi-Flash (PE/EA; 1:1 - 0:1)
с получением 6-циклобутокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-
2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (100 мг, 64%), который
очищали преп-СФХ (DAICEL CHIRALPAK AD; 250 x 30 мм, 10 μm); 40% EtOH + 0,1% NH₄OH в CO₂) с
получением (R)-6-циклобутокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-
ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида и (S)-6-циклобутокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-
а]пиримидин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида.

*Пик 1, пример 122; 47,8 мг, 47,8%; ЖХМС m/z = 448,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,69-1,76 (м,
1H), 1,76-1,86 (м, 1H), 1,96-2,04 (м, 1H), 2,06-2,14 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,51-2,59 (м, 2H), 2,69-2,76 (м, 2H), 3,09-

3,16 (м, 1H), 3,65 (дд, 1H), 3,77-3,84 (м, 2H), 3,95-4,00 (м, 1H), 4,35 (д, 2H), 5,66-5,73 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,41 (дд, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 10,75 (с, 1H).

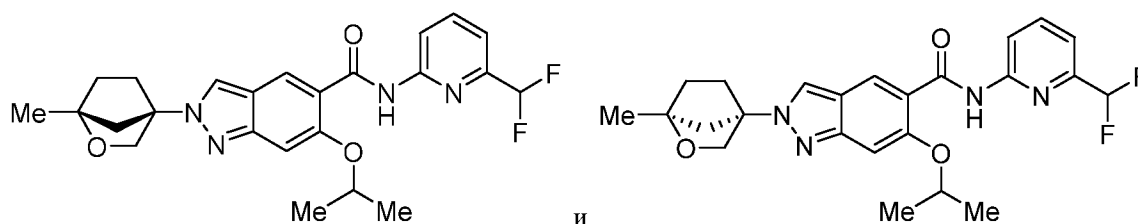
*Пик 2, пример 123; 45,7 мг, 45,7%; ЖХМС $m/z = 448,2$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,69-1,77 (м, 1H), 1,78-1,86 (м, 1H), 1,97-2,04 (м, 1H), 2,06-2,14 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,69-2,76 (м, 2H), 3,09-3,15 (м, 1H), 3,65 (дд, 1H), 3,77-3,84 (м, 2H), 3,95-4,00 (м, 1H), 4,35 (д, 2H), 5,66-5,73 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,41 (дд, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 10,75 (уш. с, 1H).

Пример 124: 7-Хлор-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат



Раствор N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида (Пример 25, 20 мг, 46,46 μ моль) и NCS (6,2 мг, 46,46 μ моль) в MeCN (3 мл) нагревали в течение ночи при 50 °C. реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (5-70% MeCN/ H_2O + ТФУ) с получением 7-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида трифторацетата (9,1 мг, 33,9%). ЖХМС $m/z = 465,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,38 (д, 6H), 2,16-2,23 (м, 2H), 2,23-2,34 (м, 2H), 3,60-3,69 (м, 2H), 4,13 (дд, 2H), 4,66-4,74 (м, 1H), 4,76-4,84 (м, 1H), 6,63 (т, 1H), 7,44 (д, 1H), 8,01 (т, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,61 (д, 1H).

Примеры 125 и 126: N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида



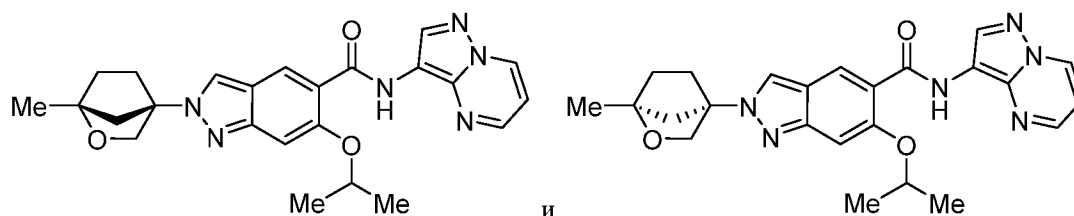
*стереохимию произвольно присваивали

Пример 97 очищали преп-СФХ (CHIRALPAK AD-H; 250 x 30 мм, 5 μ м; 40% EtOH + 0,1% DEA в CO_2) с получением N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамида.

*Пик 1, пример 125, ЖХМС $m/z = 457,1$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,50 (с, 3H), 1,59 (д, 6H), 1,90-2,10 (м, 2H), 2,30-2,55 (м, 4H), 4,13 (дд, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,97 (спт, 1H), 6,62 (т, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,64 (с, 1H).

*Пик 2, пример 126, ЖХМС $m/z = 457,1$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,50 (с, 3H), 1,59 (д, 6H), 1,90-2,10 (м, 2H), 2,30-2,55 (м, 4H), 4,13 (дд, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,97 (спт, 1H), 6,62 (т, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,99 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,64 (с, 1H).

Примеры 127 и 128: 6-Изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид и 6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



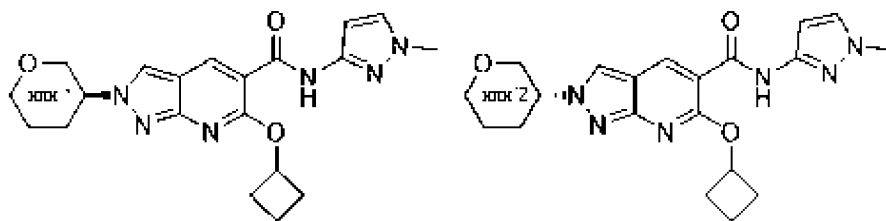
*стереохимию произвольно присваивали

Пример 98 очищали преп-СФХ (CHIRALPAK AD-H; 250 x 30 мм, 5 μ м; 40% IPA + 0,1% DEA в CO₂) с получением 6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид и 6-изопропокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид.

*Пик 1, пример 127, ЖХМС $m/z = 447,2$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,50 (с, 3H), 1,65 (д, 6H), 2,00-2,15 (м, 2H), 2,30-2,55 (м, 4H), 4,13 (дд, 1H), 4,22 (д, 1H), 5,02 (спт, 1H), 7,01 (дд, 1H), 7,18 (с, 1H), 8,45-8,55 (м, 2H), 8,70 (с, 1H), 8,80-8,90 (м, 2H).

*Пик 2, пример 128, ЖХМС $m/z = 447,2$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 1,50 (с, 3H), 1,65 (д, 6H), 2,00-2,15 (м, 2H), 2,30-2,55 (м, 4H), 4,13 (дд, 1H), 4,22 (д, 1H), 5,02 (спт, 1H), 7,01 (дд, 1H), 7,18 (с, 1H), 8,45-8,55 (м, 2H), 8,70 (с, 1H), 8,80-8,90 (м, 2H).

Примеры 129 и 130: *rel*-(S)-6-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиримидин-5-карбоксамид и *rel*-(R)-6-циклобутокси-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиримидин-5-карбоксамид



*Стереохимию произвольно присваивали

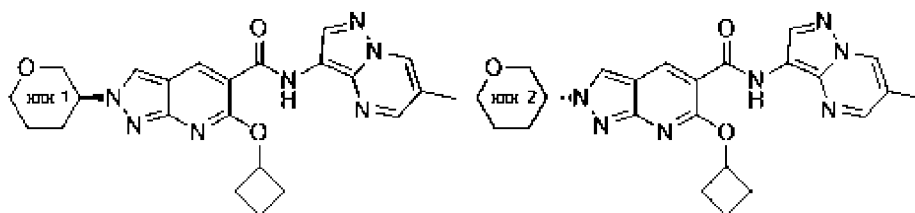
К раствору 1-метил-1H-пиразол-3-амина (48,9 мг, 504 μ моль, 2,0 экв.) в пиридине (3 мл) добавляли 6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиримидин-5-карбоновую кислоту (получение 131, 80,0 мг, 252 μ моль, 1,0 экв.) и ТЗР (3 мл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли водным раствором NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄; фильтровали и выпаривали

под вакуумом. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 1:1 до 0:1) с получением рацемического указанного в заголовке соединения (95,0 мг, 85,5% выход) в виде белого твердого вещества, которое очищали преп-СФХ (Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: от 35% до 35% 0,1% NH₃H₂O ЕТОН; Скорость потока (мл/мин): 80; Темп. колонки: 35°C) с получением двух энантиомеров в виде желтых твердых веществ.

*Пик 1, пример 129; 40,8 мг, выход 42,9%; ЖХМС: $m/z = 397,0 [M+H]^+$. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ : 1,78-1,73 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 2H), 1,98-1,91 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 4H), 2,72-2,66 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,95-3,91 (м, 1H), 4,01 (дд, $J_1 = 11,5$ Гц, $J_2 = 8,5$ Гц, 1H), 4,20 (дд, $J_1 = 11,5$ Гц, $J_2 = 3,5$ Гц, 1H), 4,57-4,51 (м, 1H), 5,65-5,60 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 10,40 (уш. с, 1H).

*Пик 2, пример 130; 42,8 мг, выход 45,0%; ЖХМС: $m/z = 397,0 [M+H]^+$. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ : 1,77-1,73 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 2H), 1,98-1,91 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 4H), 2,73-2,66 (м, 2H), 3,67-3,62 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,95-3,90 (м, 1H), 4,01 (дд, $J_1 = 11,5$ Гц, $J_2 = 8,5$ Гц, 1H), 4,20 (дд, $J_1 = 11,5$ Гц, $J_2 = 3,0$ Гц, 1H), 4,55-4,52 (м, 1H), 5,65-5,58 (м, 1H), 6,83 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 10,40 (уш. с, 1H).

Примеры 131 и 132: *rel*-(S)-6-циклобутокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамида и *rel*-(R)-6-циклобутокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамида



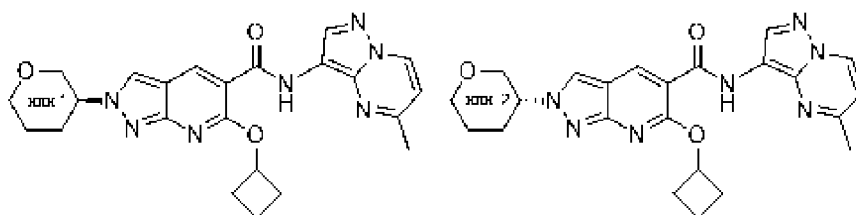
*Стереохимию произвольно присваивали

К раствору 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (74,7 мг, 504 μ моль, 2,0 экв.) в пиридине (3 мл) добавляли 6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту (получение 131, 80,0 мг, 252 μ моль, 1,0 экв.) и ТЗР (3 мл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов. Растворитель выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли водным раствором NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄; фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 1:1 до 0:1) с получением рацемического указанного в заголовке соединения (100 мг, 79,8% выход) в виде желтого твердого вещества, которое очищали преп-СФХ (Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: от 50% до 50% 0,1% NH₃H₂O ЕТОН; Скорость потока (мл/мин): 80; Темп. колонки: 40°C) с получением двух энантиомеров в виде желтых твердых веществ.

*Пик 1, пример 131; 21,4 мг, выход 21,4%; ЖХМС: $m/z = 448,2 [M+H]^+$. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ : 1,81-1,75 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 1H), 2,34-2,28 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 2H), 2,76-2,69 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 4,02 (дд, $J_1 = 11,5$ Гц, $J_2 = 8,0$ Гц, 1H), 4,23-4,19 (м, 1H), 4,58-4,52 (м, 1H), 5,74-5,67 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,32 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,76 (уш. с, 1H).

*Пик 2, пример 132; 29,8 мг, выход 29,8%; ЖХМС: $m/z = 448,1 [M+H]^+$. 1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,81-1,75 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 2H), 2,05-1,97 (м, 1H), 2,34-2,29 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,44-2,41 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 2H), 2,75-2,71 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 4,02 (дд, $J_1 = 11,0$ Гц, $J_2 = 8,0$ Гц, 1H), 4,23-4,20 (м, 1H), 4,58-4,52 (м, 1H), 5,74-5,67 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,32 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,76 (уш. с, 1H).

Примеры 133 и 134: rel-(S)-6-циклобутокси-N-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид и rel-(R)-6-циклобутокси-N-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид

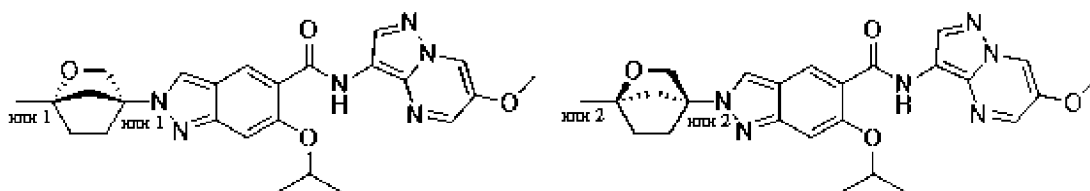


К раствору 5-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин (56,0 мг, 378 μ моль, 2,0 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли 6-циклобутокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту (получение 131, 60,0 мг, 189 μ моль, 1,0 экв.) и ТЗР (2 мл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали $EtOAc$ (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 ; фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали Combi-Flash (PE: EA от 1:1 до 0:1) с получением рацемического указанного в заголовке соединения (80,0 мг, 85,1% выход) в виде желтого твердого вещества, которое очищали преп-СФХ (Колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 5 μ м); подвижная фаза: от 50% до 50% $MeOH-ACN$; Скорость потока (мл/мин): 25; Время градиента (мин): 60; Темп. колонки: 25°C) с получением двух энантиомеров в виде желтых твердых веществ.

*Пик 1, пример 133; 33,1 мг, выход 33,1%; ЖХМС: $m/z = 448,0 [M+H]^+$. 1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,81-1,76 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 2H), 2,06-1,98 (м, 1H), 2,33-2,29 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,68-2,62 (м, 2H), 2,78-2,71 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 4,02 (дд, $J_1 = 11,5$ Гц, $J_2 = 8,0$ Гц, 1H), 4,23-4,19 (м, 1H), 4,58-4,52 (м, 1H), 5,77-5,70 (м, 1H), 6,67 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,80 (уш. с, 1H).

*Пик 2, пример 134; 35,6 мг, выход 35,6%; ЖХМС: $m/z = 448,1 [M+H]^+$. 1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,81-1,77 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 2H), 2,06-1,98 (м, 1H), 2,34-2,29 (м, 1H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,69-2,63 (м, 2H), 2,78-2,71 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 4,02 (дд, $J_1 = 11,5$ Гц, $J_2 = 8,0$ Гц, 1H), 4,23-4,20 (м, 1H), 4,58-4,52 (м, 1H), 5,77-5,71 (м, 1H), 6,67 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,80 (уш. с, 1H).

Примеры 135 и 136: rel-6-изопропокси-N-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид и rel-6-изопропокси-N-(6-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

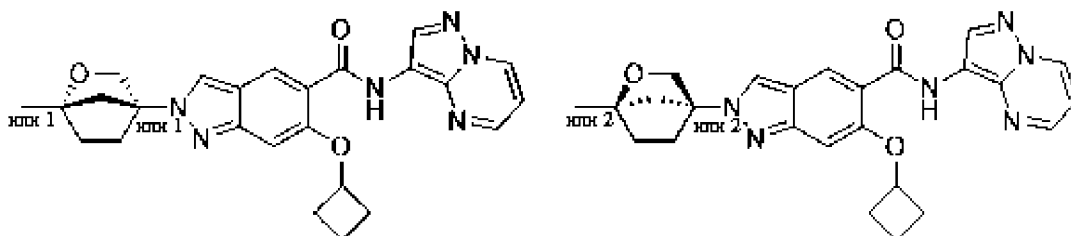


К раствору гас-6-изопропокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-2Н-индазол-5-карбоновой кислоты (56,0 мг, 169 μ моль, 1,0 экв.) и 6-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (41,7 мг, 254 μ моль, 1,5 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли ТЗР (2 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который разбавляли насыщенным NaHCO_3 водн. до pH = 7. И такую смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали Combi-Flash (PE/EtOAc = 0/1) с получением рацемического указанного в заголовке соединения (73,0 мг, 84,9% выход) в виде желтого твердого вещества, которое очищали SFC (Колонка: Chiralcel OJ-3 100 x4,6 мм x 3 мкм; подвижная фаза: А: CO_2 В: этанол (0,05% DEA); Градиент: от 5% до 40% В за 4 мин и выдержка 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин; Темп. колонки: 35°C) с получением двух энантиомеров в виде желтых твердых веществ.

*Пик 1, пример 135; 15,6 мг, выход 19,8%; ЖХМС: $m/z = 447,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) δ : 1,53 (с, 3H), 1,65 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 2,09-1,97 (м, 2H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,44-2,41 (м, 1H), 2,52-2,45 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,20-4,18 (м, 1H), 4,24 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,93-4,88 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 0,5$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 10,83 (с, 1H).

*Пик 2, пример 136; 25,4 мг, выход 34,2%; ЖХМС: $m/z = 447,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) δ : 1,53 (с, 3H), 1,65 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 2,09-1,97 (м, 2H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,44-2,41 (м, 1H), 2,52-2,45 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,20-4,17 (м, 1H), 4,24 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 4,93-4,88 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,14 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 10,83 (с, 1H).

Примеры 137 и 138: гел-6-циклобутокси-2-((1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид и гел-6-циклобутокси-2-((1R,4R)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид



К раствору 6-(циклобутокси)-2-[(1S,4S)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-ил]индазол-5-карбоновой кислоты (70,0 мг, 204 μ моль, 1,0 экв.) и пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (41,1 мг, 306 μ моль, 1,5 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли ТЗР (2 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который разбавляли насыщенным NaHCO_3 водн. до pH = 7. И такую смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением

остатка, который очищали Combi-Flash (PE/EtOAc = 0/1) с получением рацемического указанного в заголовке соединения (60,0 мг, 62,1% выход) в виде желтого твердого вещества, которое очищали СФХ (Колонка: Chiralpak AD-3 50 $\times$ 4,6 мм I.D., 3 мкм; Подвижная фаза: А: CO₂ В:этанол (0,05% DEA); Изократная: 40% В; скорость потока: 4 мл/мин; Темп. колонки: 35°C; ABPR: 1500 фунтов на кв. дюйм) с получением двух энантиомеров в виде желтых твердых веществ.

*Пик 1, пример 137; 25,4 мг, выход 25,2%; ЖХМС: m/z = 459,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ : 1,53 (с, 3H), 1,91-1,84 (м, 1H), 2,09-1,96 (м, 3H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,44-2,41 (м, 1H), 2,52-2,45 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 2H), 2,74-2,66 (м, 2H), 4,20-4,17 (м, 1H), 4,24 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 5,00-4,93 (м, 1H), 6,81-6,78 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,63-8,60 (м, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,83 (с, 1H).

*Пик 2, пример 138; 35,4 мг, выход 35,0%; ЖХМС: m/z = 459,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ : 1,53 (с, 3H), 1,91-1,82 (м, 1H), 2,10-1,96 (м, 3H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,52-2,41 (м, 2H), 2,65-2,59 (м, 2H), 2,73-2,66 (м, 2H), 4,20-4,17 (м, 1H), 4,23 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 5,00-4,93 (м, 1H), 6,81-6,78 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 8,08 (д, J = 0,5 Гц, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,63-8,60 (м, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,83 (с, 1H).

АНАЛИЗЫ

Соединения по данному изобретению оценивали на их способность ингибировать активность IRAK4. Ингибирующие свойства описанных в данном документе соединений по данному изобретению могут быть подтверждены тестированием в любом из следующих анализов.

Биохимический анализ

2-часовой биохимический анализ 10 мкМ АТФ использует формат MesoScale Detection (MSD). Киназная реакция основана на фосфорилировании IRAK4 меченного биотином пептида (последовательность петли активации IRAK1 360-389).

Киназную реакцию в 30 мкл проводят в лунках 384-луночного полипропиленового аналитического планшета с 0,1 нМ IRAK4, 1,6 мкм биотинилированного пептидного субстрата и 10 мкМ АТФ в 50 мМ Hepes, pH 7,5, 60 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 0,25 мМ MnCl₂, 2 мМ DTT, 0,01% BCA, 0,01% BCA и 1% ДМСО (из маточного раствора соединения в ДМСО), в течение 2 часов при комнатной температуре. Активность гасили 11 мкл 70 мМ EDTA, pH 8.

Чтобы обнаружить фосфорилированный биотинилированный пептидный субстрат, 30 мкл гашеной реакционной смеси добавляют в эквивалентные лунки 384-луночного планшета MesoScale, покрытого стрептавидином (Meso Scale Discovery #L21SA-1). После 1 часа инкубации планшета в течение 1 часа при комнатной температуре при осторожном перемешивании лунки планшета промывают 3 раза 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20.

Затем в каждую лунку добавляли объем 25 мкл 1:500 поликлональных кроличьих антител против Р-треонина плюс 1:500 козьих антител против кроличьих сульфо-меток (Meso Scale Discovery R32AB-1) в 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20 плюс 2% BCA. После 1 часа инкубации планшета в течение 1 часа при комнатной температуре при осторожном перемешивании лунки планшета промывают 3 раза 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,02% Tween-20. Объем 40 мкл 2-кратного буфера считывания MSD (Meso Scale

Discovery R92TC-1) добавляют в каждую лунку, и планшет немедленно считывается в считывающем устройстве для планшетов MSD (Meso Scale Discovery).

2-часовой биохимический анализ 1 мМ АТФ IRAK4 проводили, как описано выше, но с 100 пМ IRAK4 и 1 мМ АТФ.

Процедура анализа MDR1-MDCK

- При анализе использовали человеческие MDR1-трансфицированные MDCK-клетки (линия клеток NIH с приобретенной лицензией у Absorption Systems)
- Соединения тестируются при концентрации 1 мкМ, приготовленной в транспортном буфере (сбалансированный солевой раствор Хэнка с HEPES)
- Клетки MDR1-MDCK культивируют в течение 7 дней в 96-луночных планшетах для вставки трансвеллов (Corning). Планшеты для вставки промывают перед анализом и измеряют TEER (трансэпителиальное электрическое сопротивление, ТЭЭС).
- В эти планшеты загружают 85 мкл раствора тестируемого соединения для переноса А-В и 260 мкл для переноса В-А в соответствующий отдел донора. Объем приемного буфера (буфер переноса с добавлением 1% БСА) в соответствующем приемном отделе составляет 250 мкл и 75 мкл.
- 10 мкл образцов отбираются из отдела донора (момент времени $T = 0$)
- Аналитические планшеты инкубируют в течение 120 минут.
- Через 120 минут (момент времени $T = 120$) берутся образцы из соответствующего отдела донора (10 мкл) и приемного отдела (50 мкл).
- После добавления 40 мкл буфера переноса с БСА к донорским образцам разрушающий раствор (ацетонитрил с внутренним стандартом, 110 мкл) добавляли ко всем образцам.
- После центрифугирования 50 мкл надосадочной жидкости переносят в отдельный планшет и смешивают с 50 мкл воды.
- Образцы анализируют с использованием ЖХ-МС/МС в сочетании с системой впрыска с высокой пропускной способностью.
- Отношения площади анализируемого вещества/внутреннего стандарта используются для оценки кажущейся проницаемости (P_{app}), коэффициента эффлюкса и восстановления массы на основе уравнения, приведенного ниже.

$$P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_E)$$

$$\text{Массовый баланс} = 100 \times ((V_r \times C_r^{final}) + (V_d \times C_d^{final})) / (V_d \times C_E)$$

Где:

dC_r/dt — совокупная концентрация в приемном отделе в зависимости от времени в $\mu\text{M s}^{-1}$

V_r — объем приемного отдела в cm^3

V_d — объем отдела донора в cm^3

A - площадь вставки ($0,143 \text{ cm}^2$ для 96-луночной вставки)

C_E — расчетная экспериментальная концентрация (время = 0) дозирующего раствора

C_r^{final} — концентрация приемника в конце инкубационного периода

C_d^{final} — концентрация донора в конце инкубационного периода.

Таблица данных активности:

Номер примера	IRAK4 Биохимический анализ (1мМ АТФ, 2 ч) IC ₅₀ (нМ)	MSD Биохимический анализ (10 мк М АТФ, 2 ч) IC ₅₀ (нМ)	MDR1-MDCK Коэффициент эффлюкса; (B-A/A-B)
1	32,7		1,1
2	373,0		1,7
3	10000,0		0,9
4	3380,2		0,4
5	21,0		0,6
6	186,5		1,1
7	1388,3		0,6
8	275,4		0,6
9	2739,3		0,5
10		26	0,9
11	6,8	2	1,1
12	5,5	2	1,4
13	0,4		1,7
14	246,8		24,4
15	123,5		2,5
16	210,9		3,0
17	11,3		0,4
18	7,1		0,9
19	5,4		1,0
20	0,5		0,7
21	0,5		0,7
22	9,2		0,6
23	51,3		0,8
24	6,3		0,7
25	0,3		0,6
26	0,9		0,7
27	5,4		1,3
28	4,4		0,4
29	0,6		0,8
30	6,2		0,6
31	0,7		1,9
32	0,4		3,4

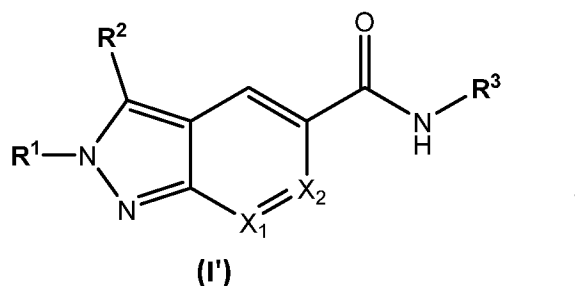
33	4,3		8,6
34	1,0		14,2
35	5,0		1,1
36	0,5		2,2
37	6,4		2,2
38	11,2		2,3
39	1,8		3,1
40	0,7		5,7
41	3,2		0,3
42	0,4		0,9
43	0,2		0,6
44	2,2		0,8
45	2,1		1,0
46	0,3		1,2
47	0,2		1,5
48	0,5		1,3
49	2,0		1,4
50	0,2		1,4
51	1,3		0,9
52	1,0		1,0
53	1,5		1,0
54	1,3		3,6
55	1,2		1,2
56	0,5		2,0
57	0,8		1,1
58	0,4		0,9
59	1,0		0,4
60	2,2		1,5
61	3,7		1,1
62	0,6		1,7
63	0,3		1,0
64	9,9		1,6
65	15,4		5,4
66	1,4		0,9
67	9,5		4,6
68	2,0		1,4
69	1,0		1,0
70	8,7		1,1
71	6,6		1,6
72	0,8		2,1

73	1,8		0,7
74	0,4		0,5
75	1,1		2,9
76	1,3		1,0
77	13,6		1,9
78	1,2		1,4
79	10,6		9,4
80	6,4		3,1
81	9,9		5,9
82	1,2		2,6
83	1,4		1,2
84	0,5		0,9
85	0,9		0,8
86	3,7		1,8
87	2,4		0,7
88	0,1		0,5
89	1,0		0,6
90	0,6		0,7
91	0,3		0,8
92	4,8		1,6
93	0,4		1,4
94	1,3		1,4
95	0,3		0,9
96	1,4		1,6
97	0,2		1,1
98	0,5		1,0
99	0,3		1,2
100	1,2		
101	4,1		1,5
103	1,9		0,9
104	0,9		4,8
105	1,5		4,8
106	0,4		0,8
107	0,3		1,0
108	0,6		1,8
109	1,0		1,6
110	2,8		2,2
111	2,7		2,1
112	3,4		8,3
113	2,1		5,3

114	1,8		1,5
115	1,0		2,3
116	3,8		2,5
117	2,0		2,6
118	0,8		3,1
119	1,0		3,0
120	0,5		0,9
121	0,7		1,1
122	0,4		4,2
123	0,5		5,9
124	20,0		1,1
125	0,4		0,5
126	0,2		0,5
127	0,4		1,0
128	0,5		1,4
129	5,7		3,4
130	1,7		
131	0,2		2,6
132	0,1		2,0
133	1,7		2,6
134	1,0		2,1
135	0,6		2,3
136	1,4		2,3
137	0,2		2,1
138	0,2		1,7
139	0,9		0,8
140	0,9		0,9

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -C₁₋₂ алкил-C₃₋₆ циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C₁₋₂ алкил-C₄₋₇ гетероцикла, причем C₄₋₇ гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, -C₁₋₄ алкил-O-C₁₋₂ алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5–10-членной конденсированной гетеробиициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5–10-членной спиро-гетеробиициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R¹ может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкила, C₄₋₇ гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, C₁₋₄ алкил-O-C₁₋₂ алкила, гидроксила и C₁₋₄ алкокси;

R² представляет собой водород, C₁₋₄ алкил или галоген;

R³ выбран из группы, состоящей из

- i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R⁴;
- ii. фенила, необязательно замещенного 1–3 R⁴;
- iii. 5–6-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R⁴;
- iv. частично или полностью насыщенного C₃₋₆ циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1–3 R⁴;
- v. 7–10-членной конденсированной гетеробиициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R⁴; и
- vi. 7–10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, необязательно имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R⁴;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N, CH и CR^5 , где только один из X_1 или X_2 может представлять собой N;

R^5 выбран из галогена, C_{1-4} алкила, нитрила и $-OR^6$;

R^6 представляет собой водород, C_{1-5} алкил, C_{3-6} циклоалкил или полностью насыщенный 4–7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем C_{1-5} алкил, представленный R^6 , необязательно замещен 1–3 заместителями R^{6a} , независимо выбранными из галогена, гидроксильной, C_{1-4} алкоксильной, C_{3-6} циклоалкильной, фенильной и 4–7-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, C_{3-6} циклоалкил, представленный R^6 , необязательно замещен 1–3 заместителями R^{6b} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкоксильной; причем указанный C_{3-6} циклоалкил и фенил, представленные R^{6a} , могут быть необязательно замещены 1–3 R^7 ;

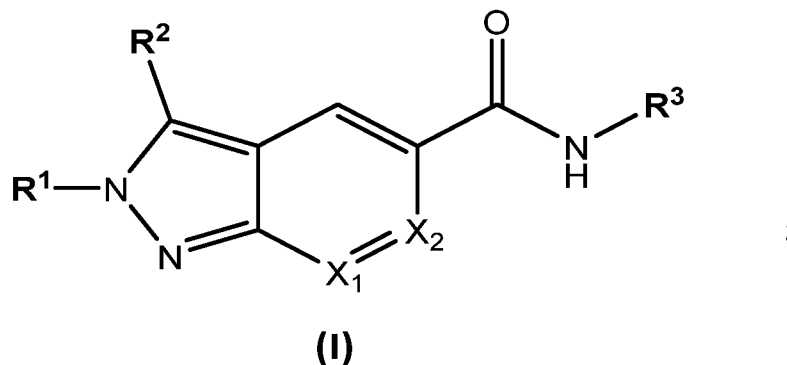
каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксильной, C_{1-4} алкильной, CN-замещенного C_{1-4} алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$, C_{1-4} алкоксильной, C_{1-4} алкоксильной- C_{1-4} алкоксильной, гидроксильной-замещенного C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкоксильной, C_{3-6} циклоалкильной, $C(O)NR^{10}R^{11}$ и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и гетероарил могут быть необязательно замещены 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, гидроксильной и галогена; или две группы R^4 при одном и том же атоме могут образовывать C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл могут быть необязательно замещены 1–2 C_{1-4} алкилами, атомами галогенов или галоген-замещенными C_{1-4} алкилами;

R^8 и R^9 , каждый независимо, выбраны из водорода, $-C(O)C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4–6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом; и

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, выбраны из водорода и C_{1-4} алкила.

2. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-2}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, полностью насыщенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных

из азота, серы и кислорода, $-C_{1-2}$ алкил- C_{4-7} гетероцикла, причем C_{4-7} гетероцикл может быть полностью или частично насыщенным и содержать 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-2}$ алкила, полностью насыщенного 5–8-членного мостикового карбоциклического кольца, полностью насыщенной 5–8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, 5-10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и 5-10-членной спиро-гетеробициклической кольцевой системы, содержащей 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где R^1 может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо выбраны из галогена, нитрила, оксо, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{4-7} гетероцикла, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, C_{1-4} алкил- $O-C_{1-2}$ алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или галоген;

R^3 выбран из группы, состоящей из

- i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- ii. фенила, необязательно замещенного 1–3 R^4 ;
- iii. 5–6-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- iv. частично или полностью насыщенного C_{3-6} циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1–3 R^4 ;
- v. 7–10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4 ; и
- vi. 7–10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, необязательно имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R^4 ;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N, CH и CR^5 , где только один из X_1 или X_2 может представлять собой N;

R^5 выбран из галогена, C_{1-4} алкила, нитрила и $-OR^6$;

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5} алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R^7 ;

каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

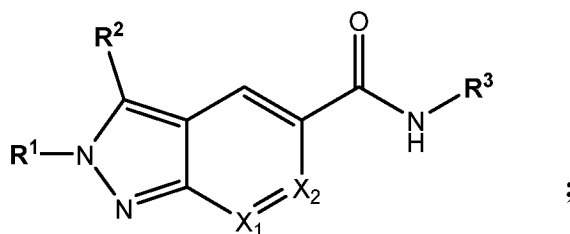
R^4 в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C_{1-4} алкила, CN-замещенного C_{1-4} алкила, оксо, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкокси, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $C(O)NR^{10}R^{11}$ и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и гетероарил могут быть необязательно замещены 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена; или две группы R^4 при

одном и том же атоме могут образовывать C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 на соседних кольцевых атомах могут образовывать фенил, C_{4-6} карбоцикл, C_{4-6} гетероцикл или 7-членную мостиковую кольцевую систему, необязательно содержащую 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C_{3-6} циклоалкил C_{4-6} карбоцикл и C_{4-6} гетероцикл могут быть необязательно замещены 1–2 C_{1-4} алкилами, атомами галогенов или галоген-замещенными C_{1-4} алкилами;

R^8 и R^9 , каждый независимо, выбраны из водорода, $-C(O)C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом; и

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, выбраны из водорода и C_{1-4} алкила.

3. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (I):



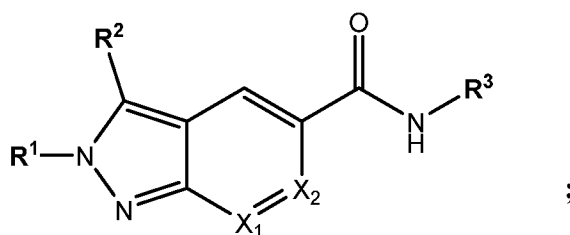
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H; и

X_1 представляет собой N или CH; и X_2 представляет собой CR^5 .

4. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (I):



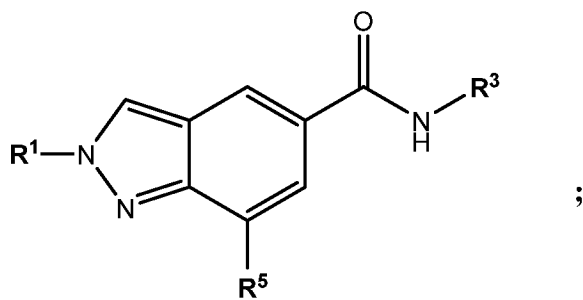
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H; и

X_1 представляет собой CR^5 и X_2 представляет собой N или CH.

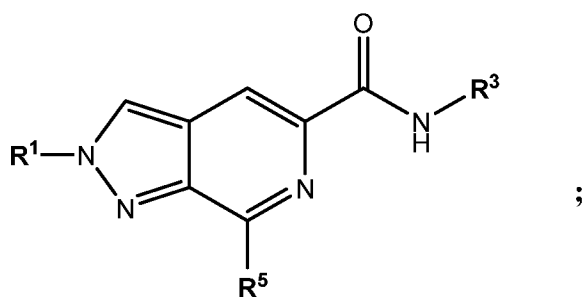
5. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (Ia):



(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль.

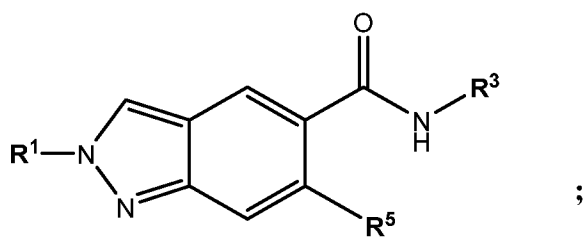
6. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (Ib):



(Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль.

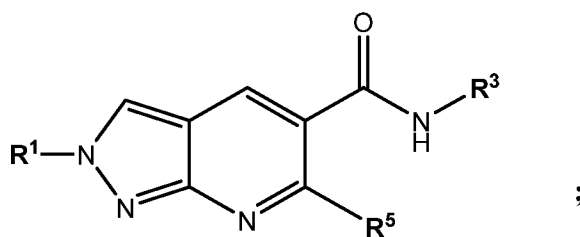
7. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (Ic):



(Ic)

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по пп. 1 или 2 формулы (Id):



(Id)

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R³ выбран из группы, состоящей из

- i. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1–3 R⁴;
- ii. фенила, необязательно замещенного 1–3 R⁴;
- iii. 5–6-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1–3 R⁴;
- iv. частично или полностью насыщенного C_{3–6} циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1–3 R⁴;
- v. 7–10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R⁴; и
- vi. 7–10-членной конденсированной бициклической кольцевой системы, необязательно имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1–3 R⁴;

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R³ представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1 или 2 R⁴.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R³ представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 атома азота, пиридинил-2(1H)-он или 9–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 2–3 атома азота, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 R⁴.

12. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 , в каждом случае, независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

13. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из пиридила, оксазолила, пиразинила, оксадиазола, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пирозолила, имидазолила, причем указанный R^3 необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

14. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой пиридинил-2(1H)-он, необязательно замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

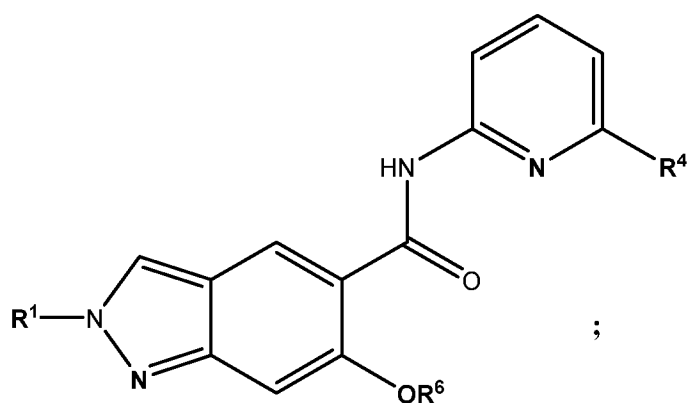
15. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

16. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из 1,3-дигидроизобензофурана, 2,3-дигидробензофурана, 4-оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан], оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан], бицикло[3.1.0]гексана, циклогексила, спиро[2.5]октана, 1S,5R)-1-метилбицикло[3.1.0]гексана, 2,3-дигидро-1H-индена, спиро[2.5]октана, 1,2,3,4-тетрагидронафталина, тетрагидрофурана, 2,3-дигидробензофурана, 2,3-дигидро-1H-индена, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, пиридо[3,2-d]пиримидинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-эпоксинафталина, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина, 1,2,3,4-тетрагидронафталина, индолин-2-она, 2,3-дигидробензофурана, пиразоло[1,5-a]пиримидина, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она, хромана и изохромана, причем указанный R^3 необязательно замещен 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила.

17. Соединение по любому из пп. 1–4 формулы (II):

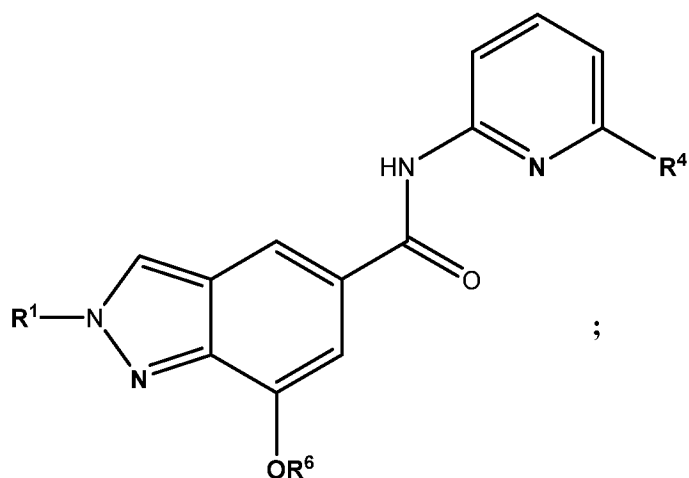


(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R⁶ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₅-алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C₁₋₄-алкокси, C₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C₃₋₆-циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R⁷.

18. Соединение по любому из пп. 1–4 формулы (III):

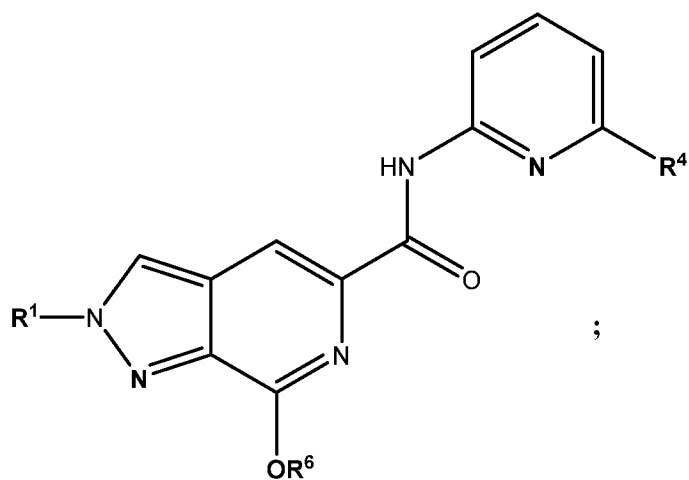


(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R⁶ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₅-алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C₁₋₄-алкокси, C₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C₃₋₆-циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R⁷.

19. Соединение по любому из пп. 1–4 формулы (IV):



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R⁶ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₅алкил, имеющий 1–3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкил, фенил и 4–7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, причем указанный C₃₋₆циклоалкил и фенил могут быть необязательно замещены 1–3 R⁷.

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой полностью насыщенный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, указанный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система могут быть необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси; или R¹ представляет собой C₁₋₅ алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидрокси-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила, C₁₋₄алкокси и C₃₋₆циклоалкила, причем указанный C₃₋₆циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси.

21. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой полностью насыщенный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, указанный C₄₋₇ гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система могут быть необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, галогена, галоген-замещенного C₁₋₄ алкила, гидроксила и C₁₋₄алкокси.

22. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси.

23. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{4-7} гетероцикл, $-C_{1-2}$ алкил- C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем C_{4-7} гетероцикл является полностью насыщенным и содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и по меньшей мере один из гетероатомов является кислородом, и где C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси; или R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, который необязательно замещен 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидрокси-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси.

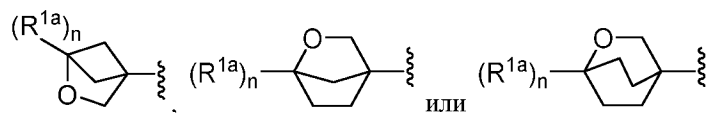
24. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{4-7} гетероцикл, $-C_{1-2}$ алкил- C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем C_{4-7} гетероцикл является полностью насыщенным и содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, и по меньшей мере один из гетероатомов представляет собой кислород, и где C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система может быть необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси.

25. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 1 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила, C_{1-4} алкокси и C_{4-6} циклоалкила, причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси.

26. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещена одним или двумя заместителями R^{1a} , независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси.

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую один атом кислорода, и причем 5–8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями R^{1a} , независимо выбранными из C_{1-4} -алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} -алкокси.

28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, представленную следующей формулой:



где R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил; и n равно 0 или 1.

29. Соединение по п. 28, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1a} представляет собой CH_3 или CH_2F .

30. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

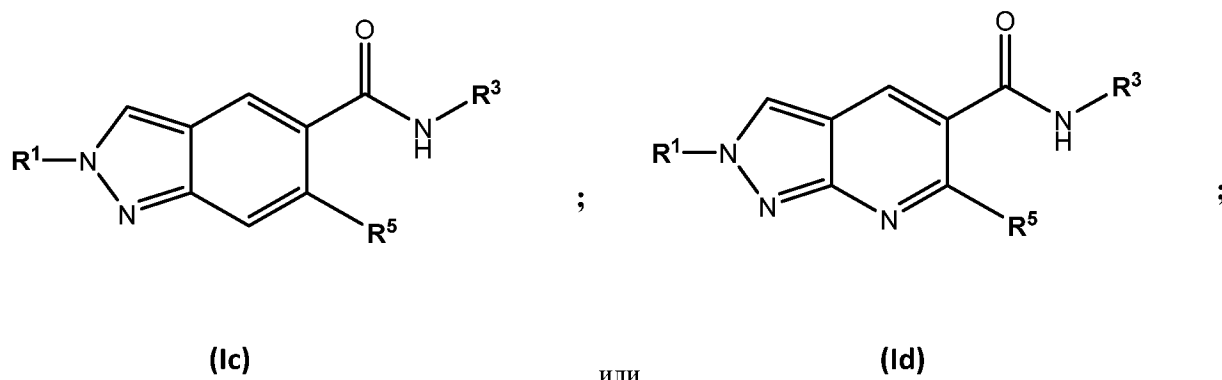
R^1 представляет собой полностью насыщенный C_{4-7} гетероцикл или 5-8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, указанный C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система могут быть необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила,

галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} -алкокси; и R^3 представляет собой пиридинил, замещенный

1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и галоген-замещенного C_{1-4} алкила.

31. Соединение по любому из пп. 1–16 и 20–30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5} -алкил или необязательно замещенный C_{3-6} -циклоалкил, причем C_{1-5} -алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-4} -алкокси, и C_{3-6} -циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} -алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} -алкокси.

32. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $-C_{1-2}$ алкил- C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем C_{4-7} гетероцикл является полностью насыщенным и содержит 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, и где C_{4-7} гетероцикл и 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещены одним или двумя заместителями R^{1a} ;

R^{1a} , в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{1-4} алкокси;

R^3 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, пиридинил-2(1H)-он или 8–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил, каждый, необязательно замещены 1 или 2 R^4 .

R^4 , в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, галоген-замещенного C_{1-4} алкила, $-NR^8R^9$ и C_{1-4} алкила;

R^5 представляет собой OR^6 ; и

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5} алкил или необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, причем C_{1-5} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-4} алкокси, и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой $-C_{1-2}$ алкил- C_{4-7} гетероцикл или 5–8-членную мостиковую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую один атом кислорода, причем C_{4-7} гетероцикл содержит один атом кислорода, и где C_{4-7} гетероцикл и 5–8-членная мостиковая гетероциклическая кольцевая система необязательно замещены одним заместителем R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

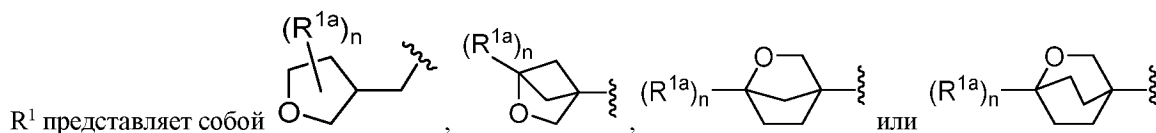
R^3 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1–2 атома азота, пиридинил-2(1H)-он или 8–10-членный бициклический гетероарил, содержащий 2–3 атома азота, причем каждый моноциклический гетероарил, пиридинил-2(1H)-он или бициклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 R^4 ;

R^4 в каждом случае независимо выбран из гидроксила, галогена, C_{1-4} алкокси, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила;

R^5 представляет собой OR^6 ; и

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_{1-5} алкил или необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, причем C_{1-5} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галоген-замещенного C_{1-4} алкила и галогена.

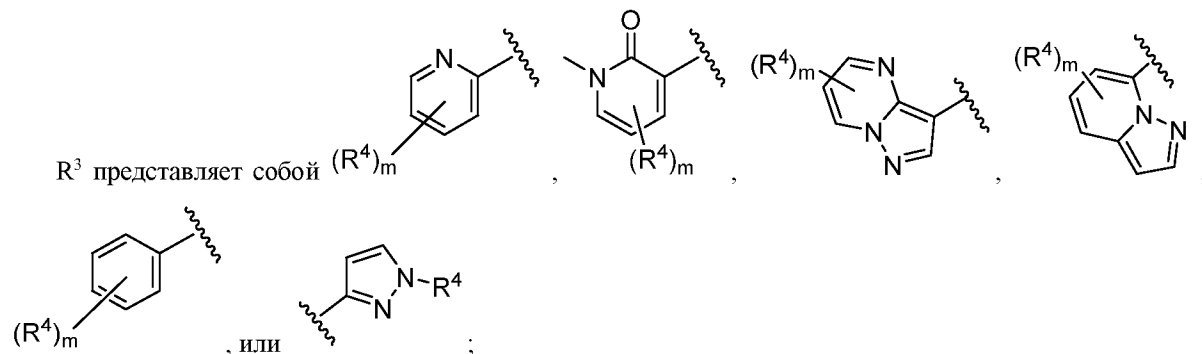
34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

n равно 0 или 1;



R^4 представляет собой галоген, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкил или галоген-замещенный C_{1-4} алкил;

m равно 0 или 1;

R^5 представляет собой OR^6 ; и

R^6 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{4-6} циклоалкил.

35. Соединение по п. 34, где R^{1a} представляет собой CH_3 ; и R^4 представляет собой CH_3 , F , OMe или CHF_2 ; и R^6 представляет собой $-CH(CH_3)_2$, циклобутил или цикlopентил.

36. Соединение по п. 1, выбранное из любого из соединений примеров 1–140, или его фармацевтически приемлемая соль..

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, дополнительно содержащая один или более дополнительных фармацевтических агентов.

39. Способ лечения IRAK4-опосредованного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли по пп. 1–36 или фармацевтической композиции по любому из пп. 37-38

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного

ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, дефицита антагониста рецептора IL-1, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза и рака.

41. Способ по п. 39, отличающийся тем, что IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний и/или нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, астмы, гормонозависимых заболеваний, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, эпилепсии, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза.