

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291162** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.23

(22) Дата подачи заявки
2020.10.14

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

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ КАК ИНГИБИТОРЫ FGFR

(31) **62/914,766; 63/004,972**

(32) **2019.10.14; 2020.04.03**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/055547**

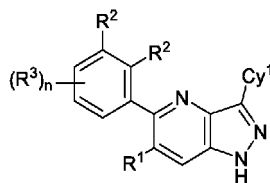
(87) **WO 2021/076602 2021.04.22**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Вечоркин Олег, Нгуйен Минх, Ци
Чао, Ван Аньлай, Уиттен Майкл, Е
Хай Фэнь, Чжан Ке, Чжао Пэн, Яо
Вэньцин, Сюй Яо (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к бициклическим гетероциклам и их фармацевтическим композициям, которые являются ингибиторами фермента FGFR и применимы для лечения связанных с FGFR заболеваний, таких как рак.



A1

202291162

202291162

A1

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ КАК ИНГИБИТОРЫ FGFR**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к бициклическим гетероциклам и их фармацевтическим композициям, которые являются ингибиторами фермента FGFR и применимы для лечения связанных с FGFR заболеваний, таких как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые связываются с лигандами фактора роста фибробластов (FGF). Существует четыре белка FGFR (FGFR1-4), которые способны связывать лиганды и участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая развитие тканей, ангиогенез, заживление ран и регуляцию метаболизма. При связывании лиганда рецепторы подвергаются димеризации и фосфорилированию, что приводит к стимуляции активности протеинкиназы и привлечению многих внутриклеточных док-белков. Эти взаимодействия облегчают активацию множества внутриклеточных сигнальных путей, включая Ras-MAPK, АКТ-PI3K и фосфолипазу C, которые важны для клеточного роста, пролиферации и выживания (обзор в Eswarakumar et al. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2005, 16, 139-149). Аберрантная активация этого пути либо из-за сверхэкспрессии лигандов FGF или FGFR, либо активирующих мутаций в FGFR может привести к развитию, прогрессированию опухоли и устойчивости к традиционным методам лечения рака. При раке человека описаны генетические изменения, включая амплификацию генов, хромосомные транслокации и соматические мутации, которые приводят к активации лиганд-независимого рецептора (Reviewed in Knights and Cook, *Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 125, 105-117; Turner and Grose, *Nature Reviews Cancer*, 2010, 10, 116-129). Крупномасштабное секвенирование ДНК тысяч образцов опухолей показало, что гены FGFR изменяются при многих видах рака (Helsten et al. *Clin Cancer Res.* 2016, 22, 259-267). Некоторые из этих активирующих мутаций идентичны мутациям зародышевой линии, которые приводят к синдромам скелетной дисплазии (Gallo et al. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2015, 26, 425-449). Механизмы, которые приводят к аберрантной лиганд-зависимой передаче сигналов при заболеваниях человека, включают сверхэкспрессию FGF и изменения в сплайсинге FGFR, которые приводят к рецепторам с более беспорядочной способностью связывать лиганды. Следовательно, разработка ингибиторов, нацеленных на FGFR, может быть полезной при клиническом лечении заболеваний, которые имеют повышенную активность FGF или FGFR.

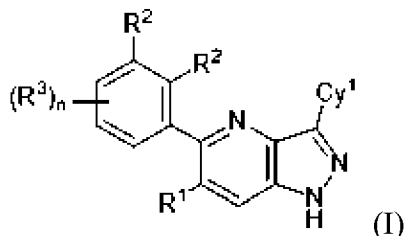
Типы рака, в которые вовлечены FGF/FGFR, включают, но не ограничиваются ими: карциномы (например, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, эндометрия, желудка, головы и шеи, почек, легких, яичников, предстательной железы); гемопоэтические злокачественные новообразования (например, множественная миелома, острый миелогенный лейкоз и миелопролиферативные новообразования); и другие

новообразования (например, глиобластома и саркома). В дополнение к роли в онкогенных новообразованиях, активация FGFR также участвует в заболеваниях скелета и хондроцитов, включая, помимо прочего, синдромы ахондроплазии и краниосиностоза.

Существует постоянная потребность в разработке новых лекарств для лечения рака, и описанные здесь ингибиторы FGFR помогают удовлетворить эту потребность.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее описание относится к соединениям, имеющим Формулу (I):



или их фармацевтически приемлемым солям, где составные переменные определены здесь.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования фермента FGFR (например, фермента FGFR3), включающим контактирование фермента с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, связанного с аномальной активностью или экспрессией фермента FGFR (например, фермента FGFR3), включающему введение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение также относится к соединениям Формулы (I) для применения при лечении заболевания, связанного с аномальной активностью или экспрессией фермента FGFR (например, фермента FGFR3).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения расстройства, опосредованного ферментом FGFR (например, ферментом FGFR3) или его мутантом, у нуждающегося в этом пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения расстройства, опосредованного ферментом FGFR (например, ферментом FGFR3) или его мутантом, у нуждающегося в этом пациента, включающему стадию введения пациенту соединения Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с другой терапией или терапевтическим средством, описанным в настоящем документе.

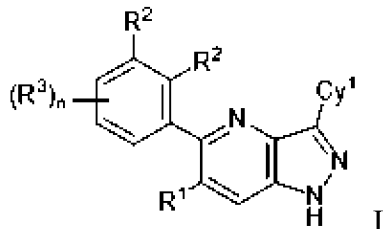
В настоящем документе также обеспечен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества Формулы I, где рак характеризуется изменением FGFR2 и/или FGFR3.

Настоящее описание дополнительно направлено на применение соединений Формулы (I) в приготовлении лекарственного средства для применения в терапии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Соединения

В одном аспекте данное раскрытие предлагает соединения Формулы (I):



или их фармацевтически приемлемую соль, где:

Cy¹ выбран из фенила и 5-6-членного гетероарила; где каждый 5-6-членный гетероарил имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2 или 3 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-6-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый из фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R¹ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкила, циано-C₁₋₃ алкила, H₂N-C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкиламино, ди(C₁₋₆ алкил)амино, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкилсульфонила, C₁₋₆ алкилкарбонила, и C₁₋₆ алкоксикарбонила; где необязательно один или несколько атомов H из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкила, циано-C₁₋₃ алкила, H₂N-C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкиламино, ди(C₁₋₆ алкил)амино, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ алкилсульфонила, C₁₋₆ алкилкарбонила, и C₁₋₆ алкоксикарбонила заменены одним или несколькими атомами D;

каждый R² и R³ независимо выбраны из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NOR^{a2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10 членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно

замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или два соседних заместителя R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода каждого конденсированного 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n' выбран из 0, 1, 2 и 3;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-12-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOR^{a1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-12-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$,

$S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранные из R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{e1} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила,

карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{e2} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонил, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкиламиносульфонил, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонил, C_{1-6} алкиламиносульфонил и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонил;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

или любые R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

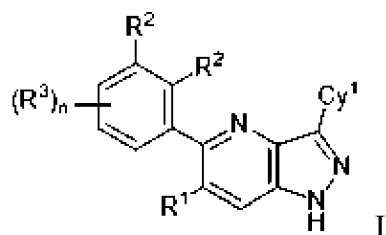
каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{b6} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ; и

каждый R^g независимо выбран из OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-2} алкилена, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфина, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкилсульфониламино, аминосульфона, C_{1-6} алкиламиносульфона, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфона, аминосульфонамино, C_{1-6} алкиламиносульфонамино, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонамино, аминокрбониламино, C_{1-6} алкиламинокрбониламино и ди(C_{1-6} алкил)аминокрбониламино.

В одном аспекте данное раскрытие предлагает соединения Формулы (I):



или их фармацевтически приемлемую соль, где:

Cy^1 выбран из фенила, пиридинила и пиразолила; где каждый из фенилпиридинила

и пиразолила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

R^1 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-5} циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, НО- C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкиламино и ди(C_{1-6} алкил)амино; где любой из атомов Н C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-5} циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, НО- C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкиламино и ди(C_{1-6} алкил)амино можно заменить атомами D;

каждый R^2 и R^3 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, CN, OR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$ и $S(O)_2R^{b2}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или два соседних заместителя R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из O и N; где образующий кольцо атом углерода каждого конденсированного 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n выбран из 0 и 1;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-12-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ и $S(O)_2R^{b1}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-12-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из

R^{12} ;

каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a6} и $NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, и 4-10-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

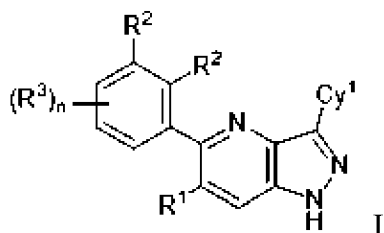
каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{b6} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ; и

каждый R^g независимо выбран из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила и C_{1-6} алкилкарбониламино.

В одном аспекте данное раскрытие предлагает соединения Формулы (I):



или их фармацевтически приемлемую соль, где:

Cy^1 выбран из фенила, пиридин-3-ила и пирозол-4-ила; где фенил, пиридин-3-ил и пирозол-4-ил Cy^1 каждый из которых необязательно замещен 1 заместителем, выбранным

из R^{10} ;

R^1 выбран из Cl, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, азединила, гидроксиметила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино; где C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, циклопропил, азединил, гидроксиметил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дейтериями;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-3} алкил и C_{3-6} циклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или заместители R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n равно 0;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, F, Cl, D, CN, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ и $NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, F, Cl, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2R^{b3}$, и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, F, Cl, D, CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^g ;

R^{21} независимо выбран из C_{1-3} алкила, F, Cl, D, CN и OR^{a4} ; где указанный C_{1-3} алкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из F, Cl, D, CN и OR^{a6} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{11} ;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-3} алкил C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-3} алкил C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{a4} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; где указанный C_{1-3} алкил, необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^g ;

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a6} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^g независимо выбран из OH, CN, F, Cl, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления Su^1 выбран из фенила, пиридинила и пиразолила; где каждый из фенила, пиридинила и пиразолила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} . В некоторых вариантах осуществления Su^1 выбран из фенила, пиридинила и пиразолила; где каждый из фенила, пиридинила и пиразолила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{10} . В некоторых вариантах осуществления Su^1 выбран из фенила, пиридинила и пиразолила; где каждый из фенила, пиридинила и пиразолила необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} . В некоторых вариантах осуществления Su^1 выбран из фенила, пиридинила и пиразолила; где каждый из фенила, пиридинила и пиразолила замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} .

В некоторых вариантах осуществления, Su^1 выбран из фенила, пиридин-3-ила и пиразол-4-ила; где фенил, пиридин-3-ил, и пиразол-4-ил каждый из которых необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} . В некоторых вариантах осуществления, Su^1 выбран из фенила, пиридин-3-ила и пиразол-4-ила; где фенил, пиридин-3-ил, и пиразол-4-ил каждый замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} .

В некоторых вариантах осуществления, Su^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{10} . В некоторых вариантах осуществления, Su^1 выбран из пиридин-3-ила и пиразол-4-ила; где пиридин-3-ил, и пиразол-4-ил каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} .

В некоторых вариантах осуществления, Su^1 представляет собой пиразол-4-ил необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{10} . В некоторых вариантах осуществления, Su^1 выбран из пиразол-4-ила и пиридин-3-ила; где пиразол-4-ил и пиридин-3-ил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{10} . В некоторых вариантах осуществления, Su^1 представляет собой пиридин-3-ил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{10} . В некоторых вариантах осуществления, Su^1 представляет собой фенил необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{10} .

В некоторых вариантах осуществления, R^1 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-5} циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, $HO-C_{1-3}$ алкила, C_{1-6} алкиламино, и ди(C_{1-6} алкил)амино; где необязательно один или несколько атомов H из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-5} циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, $HO-C_{1-3}$ алкила, C_{1-6} алкиламино, и ди(C_{1-6} алкил)амино заменены одним или несколькими атомами D.

В некоторых вариантах осуществления, R^1 выбран из Cl, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, азетидинила, гидроксиметила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино; где необязательно один или несколько атомов H из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, азетидинила, гидроксиметила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино заменены одним или несколькими атомами D.

В некоторых вариантах осуществления, R^1 выбран из Cl, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, циклопропила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино; где необязательно один или несколько атомов H из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, циклопропила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино замещены атомами D.

В некоторых вариантах осуществления, R^1 выбран из Cl, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино; где необязательно один или несколько атомов H из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино заменены одним или несколькими атомами D.

В некоторых вариантах осуществления, R^1 выбран из Cl, CH_3 , OCH_3 , OCD_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, $NHCH_3$, CHF_2 , и CH_2OH .

В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_{1-2} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OCH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OCD_3 .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 и R^3 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, CN, OR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$ и $S(O)_2R^{b2}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо

выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления два соседних заместителя R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из O и N; где образующий кольцо атом углерода каждого конденсированного 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения два соседних заместителя R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-3} алкил, и C_{3-6} циклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо

выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из C_{1-2} алкила и F; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из F, метила, CH_2CN , и CD_3 .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из F, метила, CH_2CN , циклопропила, и CD_3 .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 независимо выбран из F, метила, CH_2CN , CD_3 , OH, OCH_3 , и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 представляет собой C_{1-2} алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заместители R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5-гетероциклоалкильное кольцо; где конденсированное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения заместители R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1 заместителем, выбранным из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения заместители R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу или конденсированную тетрагидрофуранильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения заместители R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу, конденсированную тетрагидрофуранильную группу, конденсированную 1,4-диоксанильную группу или конденсированную тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения заместители R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, CH_2OH и F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заместители R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из D, OH, CN, CH_2OH и F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заместители R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу или конденсированную циклогексильную группу; при этом конденсированная цикlopентильная группа и конденсированная циклогексильная группа содержат по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и каждая необязательно содержит 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированная цикlopентильная группа и конденсированная циклогексильная группа необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из D, OH, CN, CH_2OH и F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заместители R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения n выбрано из 0 и 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения n равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-12-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{al} , $C(O)R^{bl}$, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(O)OR^{al}$, $NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(O)R^{bl}$ и $S(O)_2R^{bl}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-12-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{al} , $C(O)R^{bl}$, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(O)OR^{al}$, $NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(O)R^{bl}$ и $S(O)_2R^{bl}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3}

3 алкилена, фенил-С₁₋₃ алкилена, 5-6-членный гетероарил-С₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN, OR^{al}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{cl}R^{d1}, C(O)OR^{al}, NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}C(O)R^{b1} и S(O)₂R^{b1}; где указанный С₁₋₆ алкил, С₃₋₆ циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, С₃₋₆ циклоалкил-С₁₋₃ алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил-С₁₋₃ алкилен, фенил-С₁₋₃ алкилен и 5-6-членный гетероарил-С₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R¹¹.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, галогена, D, CN, OR^{al} , $C(O)NR^{cl}R^{dl}$ и $NR^{cl}R^{dl}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, галогена, D, CN, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, и $NR^{cl}R^{dl}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{al} , C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, галогена, D, CN, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$ и $NR^{cl}R^{dl}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, галогена, D, CN, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, и $NR^{c1}R^{d1}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{11} , и необязательно замещен вторым заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{al} , C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, галогена, D, CN, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, и $NR^{cl}R^{dl}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный

гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{11} , и необязательно замещен вторым заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членный гетероциклоалкила, 5-6 членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, галогена, D, CN, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$ и $NR^{cl}R^{dl}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, и $NR^{cl}R^{dl}$; где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена и 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена; где C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазилил)метила, 1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2-она, F, Cl, D, CN, и $NR^{cl}R^{dl}$; где C_{1-2} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, и (пиридинил)метил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, D, CN, OR^{al} , $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}R^{dl}$, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазилил)метила, тиоморфолинила, 1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2-она, и гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ила; где C_{1-2} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, (пиридинил)метил, (триазилил)метил, тиоморфолинил, 1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2-он, и гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-2}

алкила, C_{3-6} циклоалкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазилил)метила, тиоморфолинила, 1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она, и гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ила, где C_{1-2} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, (пиридинил)метил, (триазилил)метил, тиоморфолинил, 1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-он, и гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11}

В некоторых вариантах осуществления, когда R^{10} представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, гетероатом гетероциклоалкильного кольца замещен R^{11} в пределах приемлемой валентности. В некоторых вариантах осуществления, когда R^{10} представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, гетероатом гетероциклоалкильного кольца замещен R^{11} в пределах приемлемой валентности. В некоторых вариантах осуществления атом S гетероциклоалкильного кольца замещен NR. В некоторых вариантах реализации атом S гетероциклоалкильного кольца замещен NR и O.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, F, Cl, D, CN, и $NR^{c1}R^{d1}$; где C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, F, Cl, D, CN, OR^{a1} , и $NR^{c1}R^{d1}$; где C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазилил)метила, и 1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она; где C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, и (пиридинил)метил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазилил)метила, 1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она, F, Cl, D, CN, $NR^{c1}R^{d1}$; где C_{1-2} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, и (пиридинил)метил каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{11} , и необязательно замещен вторым заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-2}

алкила, C₃₋₆ циклоалкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазилил)метила, и 1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2-она; где C₁₋₂ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, (пиридинил)метил и (триазилил)метил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R¹¹.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₂ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазилил)метила, и 1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2-она; где C₁₋₂ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, (пиридинил)метил и (триазилил)метил каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R¹¹, и необязательно замещен вторым заместителем, выбранным из C₁₋₂ алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹⁰ независимо выбран из метила, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метила, пирролидин-3-ила, пирролидин-1-ила, 1-этилпирролидин-3-ила, 1-метилазетидин-3-ила, 1-этилазетидин-3-ила, 4-ацетилпиперазин-1-ила, 3-цианоциклобутила, 1-(диметилкарбамоил)пиперидин-4-ила, 1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ила, 1-(метоксикарбонил)азетидин-3-ила, 1-ацетилазетидин-3-ила, 1-(метилсульфонил)азетидин-3-ила, 1-(диметилкарбамоил)азетидин-3-ила, 1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ила, пиридин-4-илметила, 2-морфолиноэтила, циклопропила, 2-цианоэтила, 2-гидроксиэтила, пиридин-4-ила, 4-гидроксициклогексила, 4-метилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, морфолино, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, (R)-3,4-диметилпиперазин-1-ила, (1*S*,4*S*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-ила, 4-карбокси-4-метилпиперидин-1-ила, (1*S*,4*S*)-4-ацетамидоциклогексила, 2,4-диметилпиперазин-1-ила, 4-(этилкарбамоил)пиперазин-1-ила, 4-карбамоилпиперазин-1-ила, 4-изопропилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, 2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ила, пиридин-2-илметила, 1-ацетилпиперидин-4-ила), и 1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹⁰ независимо выбран из метила, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метила, пирролидин-3-ила, пирролидин-1-ила, 1-этилпирролидин-3-ила, 1-метилазетидин-3-ила, 1-этилазетидин-3-ила, 4-ацетилпиперазин-1-ила, 3-цианоциклобутила, 1-(диметилкарбамоил)пиперидин-4-ила, 1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ила, 1-(метоксикарбонил)азетидин-3-ила, 1-ацетилазетидин-3-ила, 1-(метилсульфонил)азетидин-3-ила, 1-(диметилкарбамоил)азетидин-3-ила, 1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ила, пиридин-4-илметила, 2-морфолиноэтила, циклопропила, 2-цианоэтила, 2-гидроксиэтила, пиридин-4-

ила, 4-гидроксициклогексила, 4-метилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, морфолино, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, (R)-3,4-диметилпиперазин-1-ила, (1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-ила, 4-карбокси-4-метилпиперидин-1-ила, (1S,4S)-4-ацетамидоциклогексила, 2,4-диметилпиперазин-1-ила, 4-(этилкарбамоил)пиперазин-1-ила, 4-карбамоилпиперазин-1-ила, 4-изопропилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, 2-оксо-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ила, пиридин-2-илметила, 1-ацетилпиперидин-4-ила), 1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ила, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, 1-метил-5-оксопирролидин-3-ила, 1-(2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ила, 1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ила, 4-карбоксициклогексила, 3-амино-4-фторопирролидин-1-ила, (7R,8aS)-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-ила, (7R,8aS)-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-ила, 4-имино-4-оксо-4λ⁶-пиперазин-1-ила, (2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 2-метоксиэтокси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси, циклопропила, и 3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)азетидин-1-ила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹⁰ независимо выбран из 1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ила, 1-ацетилпиперидин-3-ила, 1-(3'-пирролидин-2'-он)пирролидин-3-ила, 1-(1'-метил-(3'-пирролидин-2'-он))пирролидин-3-ила, 1-(2-пропанамид)пирролидин-3-ила, 1-(метил-L-пролил)пиперидин-4-ила, 1-(4-метилморфолин-3-ил)пирролидин-3-ила, 3-цианоциклобут-1-ила, 1-(гидроксиметилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-(2-(диметиламино)этанкарбонил)азетидин-3-ила, 1-(диметиламино-метил-ацетил)азетидин-3-ила, 1-((1-метилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-(4-гидроксипиперазин-1-ил)этан-1-он)азетидин-3-ила, 1-((1-метилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(гидрокси-метил-ацетил)азетидин-3-ила, 1-((*транс*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-((*цис*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-((4-метилморфолин-3-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(гидроксил-ацетил)пирролидин-3-ила, 1-((тетрагидрофуран-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((тетрагидрофуран-3-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(гидрокси-метил-ацетил)пирролидин-3-ила, 1-(3-гидроксибутаноил)азетидин-3-ила, 1-((-3-гидрокси-3-метилциклобутил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(4-метилморфолин-3-ил)карбонил)пирролидин-3-ила, 1-((гидроксиметил)циклобутилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-этилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-изопропилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)карбонил)пирролидин-3-ила, 1-((*транс*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)пирролидин-3-ила, 1-((*цис*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)пирролидин-3-ила, 1-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ила, 1-(2-метоксиэтан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-(диметиламино)-2-метилпропан-1-он)азетидин-3-ила, 1-((циклопропан-1-

карбонитрил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((этан-1-ол)сульфонил)азетидин-3-ила, 1-((N,N-диметилэтан-1-амин)сульфонил)азетидин-3-ила, 1-((2-метоксиэтил)карбоксилат)азетидин-3-ила, 1-((3-метоксициклобутил)карбонил)азетидин-3-ила, 3-(2-гидрокси-*N*-метилацетамид)циклопентила, 3-(2-гидроксипропанамид)циклопентила, 3-(2-гидроксиацетамид)циклопентила, 3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ила, (4-гидроксипиперидин-1-ил)метила, (2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метила, 1-(морфолин-4-ил)этила, (5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-7-ил)метила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил-4-карбонитрила, 1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил-4-карбонитрила, 2-метоксиэтилпиперазин-1-ила, 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил-4-*d*, 1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пирролидин-3-ила, 3-(2-гидрокси-*N*-метилацетамид)азетидин-1-ила, 1-((тетрагидрофуран-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-метилпиперидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(2-(диметиламино)этан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(3-гидроксипропан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-гидроксиэтан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-гидроксипропан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-гидрокси-*N*-метилацетамид)циклобут-3-ила, 1-(2-гидроксиэтан-1-он)-3-*d*-азетидин-3-ила, 1-карбоксилатпиперидин-4-ила, 1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ила, 1-ацетилпирролидин-3-ила, 1-(морфолин-4-карбонил)пирролидин-3-ила, цианометила, 1-пропаннитрил-азетидин-3-ила, 1-(2-метокси-*N*-метилацетамид)циклобут-3-ила, 1-(3-гидрокси-*N*-метилпропанамид)циклобут-3-ила, 1-(2-гидрокси-*N*-метилпропанамид)циклобут-3-ила, 1-(2-гидроксиэтан-1-он)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-((4-метилморфолин-3-ил)карбонил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-(этан-1-ол)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-(4-метилморфолин-3-карбонил)-3-карбонитрил-пирролидин-3-ила, 1-(4-метилморфолин-3-карбонил)-4-карбонитрил-пиперидин-4-ила, 1-(2-гидроксиацетил)-3-карбонитрил-пирролидин-3-ила, (1,3-диметилпиперазин-4-ил-2-он)метила, и (2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R¹⁰ независимо выбран из метила, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метила, пирролидин-3-ила, пирролидин-1-ила, 1-этилпирролидин-3-ила, 1-метилазетидин-3-ила, 1-этилазетидин-3-ила, 4-ацетилпиперазин-1-ила, 3-цианоциклобутила, 1-(диметилкарбамоил)пиперидин-4-ила, 1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ила, 1-(метоксикарбонил)азетидин-3-ила, 1-ацетилазетидин-3-ила, 1-(метилсульфонил)азетидин-3-ила, 1-(диметилкарбамоил)азетидин-3-ила, 1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ила, пиридин-4-илметила, 2-морфолиноэтила, циклопропила, 2-цианоэтила, 2-гидроксиэтила, пиридин-4-ила, 4-гидроксициклогексила, 4-метилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, морфолино, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, (R)-3,4-диметилпиперазин-1-ила, (1*S*,4*S*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-ила, 4-карбокси-4-метилпиперидин-1-ила, (1*S*,4*S*)-4-ацетамидоциклогексила, 2,4-диметилпиперазин-1-ила, 4-(этилкарбамоил)пиперазин-1-ила,

4-карбамоилпиперазин-1-ила, 4-изопропилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, 2-оксо-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ила, пиридин-2-илметила, 1-ацетилпиперидин-4-ила), 1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ила, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, 1-метил-5-оксопирролидин-3-ила, 1-(2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ила, 1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ила, 4-карбоксициклогексила, 3-амино-4-фторопирролидин-1-ила, (7R,8aS)-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ила, (7R,8aS)-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ила, 4-имино-4-оксо-4λ⁶-пиперазин-1-ила, (2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 2-метоксиэтокси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси, циклопропила, и 3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)азетидин-1-ила, 1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ила, 1-ацетилпиперидин-3-ила, 1-(3'-пирролидин-2'-он)пирролидин-3-ила, 1-(1'-метил-(3'-пирролидин-2'-он))пирролидин-3-ила, 1-(2-пропанамид)пирролидин-3-ила, 1-(метил-L-пролил)пиперидин-4-ила, 1-(4-метилморфолин-3-ил)пирролидин-3-ила, 3-цианоциклобут-1-ила, 1-(гидроксиметилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-(2-(диметиламино)этанкарбонил)азетидин-3-ила, 1-(диметиламино-метил-ацетил)азетидин-3-ила, 1-((1-метилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-(4-гидроксипиперазин-1-ил)этан-1-он)азетидин-3-ила, 1-((1-метилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(гидрокси-метил-ацетил)азетидин-3-ила, 1-((*транс*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-((*цис*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-((4-метилморфолин-3-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(гидроксил-ацетил)пирролидин-3-ила, 1-((тетрагидрофуран-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((тетрагидрофуран-3-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(гидрокси-метил-ацетил)пирролидин-3-ила, 1-(3-гидроксипропаноил)азетидин-3-ила, 1-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(4-метилморфолин-3-ил)карбонил)пирролидин-3-ила, 1-((гидроксиметил)циклобутилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-этилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-изопропилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)карбонил)пирролидин-3-ила, 1-((*транс*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)пирролидин-3-ила, 1-((*цис*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)пирролидин-3-ила, 1-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ила, 1-(2-метоксиэтан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-(диметиламино)-2-метилпропан-1-он)азетидин-3-ила, 1-((циклопропан-1-карбонитрил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((этан-1-ол)сульфонил)азетидин-3-ила, 1-((N,N-диметилаэтан-1-амин)сульфонил)азетидин-3-ила, 1-((2-метоксиэтил)карбоксилат)азетидин-3-ила, 1-((3-метоксициклобутил)карбонил)азетидин-3-ила, 3-(2-гидрокси-N-метилацетамид)циклопентила, 3-(2-гидроксипропанамид)циклопентила, 3-(2-гидроксиацетамид)циклопентила, 3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ила, (4-гидроксипиперидин-1-ил)метила, (2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метила, 1-(морфолин-4-ил)этила, (5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-7-ил)метила, 1-

(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил-4-карбонитрила, 1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил-4-карбонитрила, 2-метоксиэтилпиперазин-1-ила, 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил-4-*d*, 1-(2-меток시아цетил)пирролидин-3-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пирролидин-3-ила, 3-(2-гидрокси-*N*-метилацетамид)азетидин-1-ила, 1-((тетрагидрофуран-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-метилпиперидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(2-(диметиламино)этан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(3-гидроксипропан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-гидроксиэтан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-гидроксипропан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-гидрокси-*N*-метилацетамид)циклобут-3-ила, 1-(2-гидроксиэтан-1-он)-3-*d*-азетидин-3-ила, 1-карбоксилатпиперидин-4-ила, 1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ила, 1-ацетилпирролидин-3-ила, 1-(морфолин-4-карбонил)пирролидин-3-ила, цианометила, 1-пропаннитрил-азетидин-3-ила, 1-(2-метокси-*N*-метилацетамид)циклобут-3-ила, 1-(3-гидрокси-*N*-метилпропанамид)циклобут-3-ила, 1-(2-гидрокси-*N*-метилпропанамид)циклобут-3-ила, 1-(2-гидроксиэтан-1-он)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-((4-метилморфолин-3-ил)карбонил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-(этан-1-ол)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-(4-метилморфолин-3-карбонил)-3-карбонитрил-пирролидин-3-ила, 1-(4-метилморфолин-3-карбонил)-4-карбонитрил-пиперидин-4-ила, 1-(2-гидроксиацетил)-3-карбонитрил-пирролидин-3-ила, (1,3-диметилпиперазин-4-ил-2-он)метила, и (2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членный гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ и $S(O)_2R^{b3}$; где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-4} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $S(O)_2R^{b3}$, и $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-4} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из галогена, C_{1-2} алкила, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, и $S(O)_2R^{b3}$, где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен OR^{a5} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из галогена, C_{1-2} алкила, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 1-метил-пирролидин-3-ил-2-она, пирролидин-3-ил-2-она, 2-пропанамида, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, D, и тетрагидропиран-4-ила, где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен OR^{a5} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-3} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, F, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2R^{b3}$; где указанный C_{1-3} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, F, Cl, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, и $S(O)_2R^{b3}$.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-2} алкила, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, и $S(O)_2R^{b3}$.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из метила, этила, изопропила, CN, OH, оксо, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метила, $C(O)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $NHC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, циклопропанкарбонила, пиридин-4-ила, пиридин-2-ила и морфолино.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из метила, этила, изопропила, CN, OH, оксо, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил, $C(O)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $NHC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, циклопропанкарбонила, пиридин-4-ила, пиридин-2-ила, морфолино, 2-гидроксипропаноила, 2-гидроксиацетила, 2-гидроксиэтила, F, NH_2 , и $N(CH_3)C(O)CH_2OH$.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из метила, этила, изопропила, CN, OH, D, оксо, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метила, $C(O)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, $NHC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, циклопропанкарбонила, пиридин-4-ила, пиридин-2-ила, и морфолино.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{11} независимо выбран из D, метила, этила, изопропила, CN, OH, оксо, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метила, CH_2CH_2OH , $C(O)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $C(O)CH(CH_3)N(CH_3)_2$, $C(O)OCH_3$, $C(O)CH_2OH$, $CH(CH_3)C(O)NH_2$, $C(O)OH$, $NHC(O)CH_3$,

$S(O)_2CH_3$, циклопропанкарбонила, пиридин-4-ила, пиридин-2-ила, морфолино, 2-гидроксипропаноила, 2-гидроксиацетила, 2-гидроксиэтила, F, NH_2 , $N(CH_3)C(O)CH_2OH$, 3'-пирролидин-2'-она, метил-3'-пирролидин-2'-она, 1-метил-пропила, (4-метилморфолин-3-ил)метил-1-она, (1-метилазетидин-2-ил)метил-1-она, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-1-она, 2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил-1-она, 2-гидроксипропил-1-она, (транс)-3-гидроксициклобутил)метил-1-она, (цис)-3-гидроксициклобутил)метил-1-она, (4-метилморфолин-3-ил)метил-1-она, (тетрагидрофуран-2-ил)метил-1-она, 2-гидроксипропил-1-она, 3-гидроксипропил-1-она, 3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил-1-она, (гидроксиметил)циклобутил)метил-1-она, (1-этилазетидин-2-ил)метил-1-она, (2-фторэтил)азетидин-2-ил)метил-1-она, (1-изопропилазетидин-2-ил)метил-1-она, 2-метоксиэтил-1-она, 2-(диметиламино)-2-метилпропил-1-она, (циклопропан-1-карбонитрил)метил-1-она, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 2-метоксиэтилкарбоксила, *N*-метилметансульфонамидо, 2-гидрокси-*N*-метилацетамидо, 2-гидроксипропанамидо, тетрагидро-2*H*-пиран-4-метил-1-она, 2-метоксиацетила, 2-гидрокси-*N*-метилацетамидо, тетрагидрофуран-2-метил-1-она, (1-метилпиперидин-2-ил)метил-1-она, 2-(диметиламино)этил-1-она, 3-гидроксипропил-1-она, метоксиметилкарбоксила, морфолин-4-карбонила, пропиленнитрила, 2-метокси-*N*-метилацетамидо, 3-гидрокси-*N*-метилпропанамидо, 2-гидрокси-*N*-метилпропанамидо, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ила, и 1,3-диметилпиперазинил-2-она.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a5} , и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, F, Cl, D, CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^g .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D, и OR^{a5} .

В некоторых вариантах осуществления, R^{12} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления, R^{12} представляет собой OH.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, и $S(O)_2R^{b4}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-2} алкила, F, Cl, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{22} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-2} алкила, галогена, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-3} алкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-3} алкила, F, Cl, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-3} алкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} . В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-2} алкила, F, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{22} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{21} независимо выбран из метила, F, D, CN, и OH;

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a6} , и $NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{22} независимо выбран из F, Cl, D, CN, и OR^{a6} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{22} независимо выбран из галогена, D, CN, и OR^{a6} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{22} независимо выбран из F, Cl, CN, и OR^{a6} .

В некоторых вариантах осуществления, R^{22} представляет собой OR^{a6} . В некоторых вариантах осуществления, R^{22} представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{22} независимо выбран из F и Cl. В некоторых вариантах осуществления, R^{22} представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, и 4-6 членного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления, любой R^{c1} и R^{d1} присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{11} . В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} , независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a2} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a2} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b2} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b2} независимо выбран из C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, и C_{3-6} циклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, и C_{3-5} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из

Н и C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, любой R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, и C_{3-6} циклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-3} алкил C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{3-5} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-2} алкила и циклопропила. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо выбран из Н, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галогеналкила; где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a4} независимо выбран из Н и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, R^{a4} независимо выбран из Н и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления, R^{a4} представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b4} независимо выбран из C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} . В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b4} независимо выбран из C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} , независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g .

В некоторых вариантах осуществления, R^{a5} выбран из Н и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} , независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или

2 заместителями, независимо выбранными из R^g .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a6} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, R^{a6} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

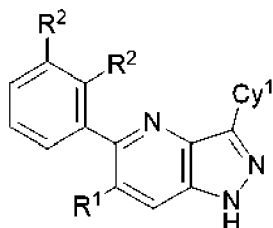
В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b6} независимо выбран из C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g . В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{b6} независимо выбран из C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^g независимо выбран из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, и C_{1-6} алкилкарбониламино.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^g независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^g независимо выбран из OH, CN, F, Cl, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галогеналкила.

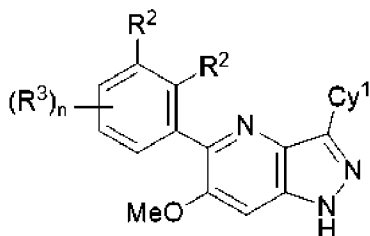
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы Ia:



Ia,

или его фармацевтически приемлемую соль; где Cy^1 , R^1 , и каждый R^2 являются такими, как определено здесь.

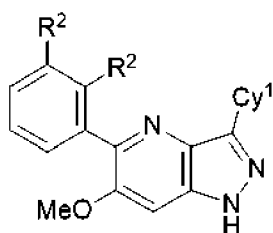
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IIa:



IIa,

или его фармацевтически приемлемую соль; где Cy^1 , каждый R^2 , R^3 , и n являются такими, как определено здесь.

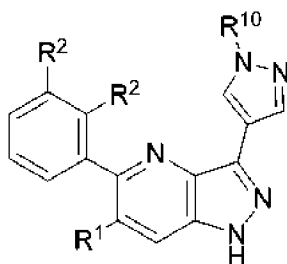
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IIb:



IIb,

или его фармацевтически приемлемую соль, где Cy¹ и каждый R² являются такими, как определено здесь.

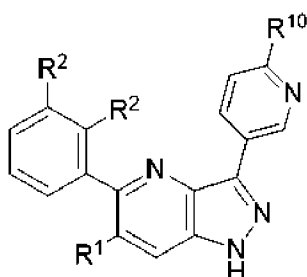
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IIIa:



IIIa,

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹, каждый R², и R¹⁰ являются такими, как определено здесь.

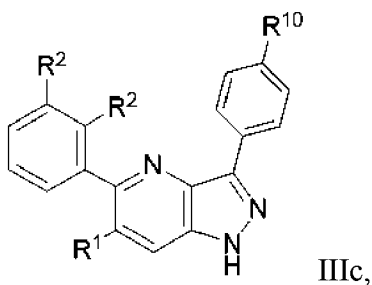
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IIIb:



IIIb,

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹, каждый R², и R¹⁰ являются такими, как определено здесь.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IIIc:

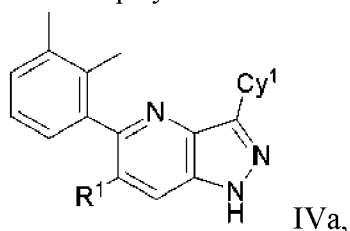


IIIc,

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹, каждый R², и R¹⁰ являются

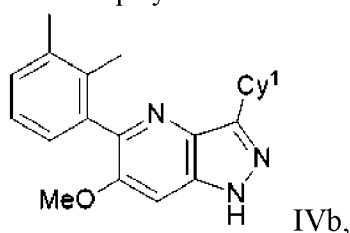
такими, как определено здесь.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IVa:



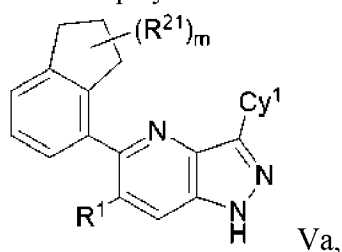
или его фармацевтически приемлемую соль, где Cy^1 и R^1 являются такими, как определено здесь.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IVb:



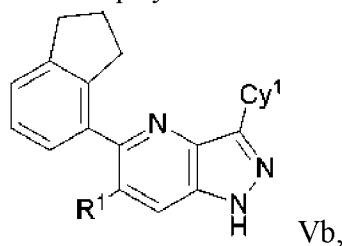
или его фармацевтически приемлемую соль, где Cy^1 является таким, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы Va:



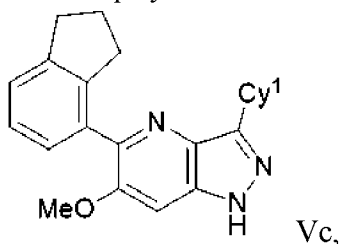
или его фармацевтически приемлемую соль, где m представляет собой 0, 1 или 2; и где Cy^1 , R^1 , и R^{21} являются такими, как определено здесь. В некоторых вариантах осуществления, m равно 0. В некоторых вариантах осуществления, m равно 1. В некоторых вариантах осуществления, m равно 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы Vb:



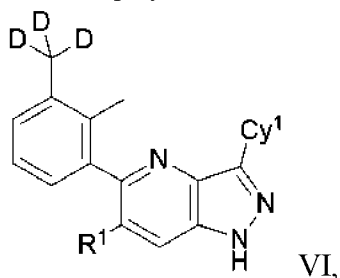
или его фармацевтически приемлемую соль, где Cy^1 и R^1 являются такими, как определено здесь.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы Vc:



или его фармацевтически приемлемую соль, где Cy¹ является таким, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы VI:



или его фармацевтически приемлемую соль, где Cy¹ и R¹ являются такими, как определено здесь.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Cy¹ выбран из фенила, пиридинила и пиразолила; где каждый из фенилпиридинила и пиразолила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R¹ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₅ циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, HO-C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкиламино, и ди(C₁₋₆ алкил)амино; при этом необязательно один или несколько атомов H из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₅ циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, HO-C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкиламино, и ди(C₁₋₆ алкил)амино заменены одним или несколькими атомами D;

каждый R² и R³ независимо выбраны из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, CN, ORᵃ², C(O)Rᵇ², C(O)NRᶜ²Rᵈ², C(O)ORᵃ², NRᶜ²Rᵈ² и S(O)₂Rᵇ²; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₃₋₆ циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²¹;

или два соседних заместителя R² в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое

конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из O и N; где образующий кольцо атом углерода каждого конденсированного 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n выбран из 0 и 1;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-12-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ и $S(O)_2R^{b1}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-12-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a5} , и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, и $S(O)_2R^{b4}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a6} , и $NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любой R^{c1} и R^{d1} присоединенные к одному и тому же атому N вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную

группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, и C_{3-6} циклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, и C_{3-6} циклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

и

каждый R^g независимо выбран из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила и

C_{1-6} алкилкарбониламино.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Su^1 выбран из фенила, пиридин-3-ила и пиазол-4-ила; где фенил, пиридин-3-ил и пиазол-4-ил Su^1 каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} ;

R^1 выбран из Cl, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, азетидинила, гидроксиметила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино; где необязательно один или несколько атомов H из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, азетидинила, гидроксиметила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино заменены одним или несколькими атомами D ;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{21} ;

или заместители R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1 заместителем, выбранным из R^{21} ;

n равно 0;

R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, галогена, D, CN, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ и $NR^{c1}R^{d1}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ и $S(O)_2R^{b3}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-4} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{12} ;

каждый R^{12} выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D, и OR^{a5} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-3} алкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из галогена, D, CN, и OR^{a6} ;

R^{c1} и R^{d1} независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, и C_{3-5} циклоалкила;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{3-5} циклоалкила;

каждый R^{a4} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a5} выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{a6} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Su^1 выбран из фенила, пиридин-3-ила и пирозол-4-ила; где фенил, пиридин-3-ил и пирозол-4-ил Su^1 каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} ;

R^1 выбран из Cl, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, азетидинила, гидроксиметила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино; где необязательно один или несколько атомов H из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, азетидинила, гидроксиметила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино заменены одним или несколькими атомами D ;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{21} ;

или заместители R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1 заместителем, выбранным из R^{21} ;

n равно 0;

R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил - C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, галогена, D, CN, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ и $NR^{c1}R^{d1}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ и $S(O)_2R^{b3}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-4} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{12} ;

каждый R^{12} выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D, и OR^{a5} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D, CN, и OR^{a4} ; где

указанный C_{1-3} алкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из галогена, D, CN, и OR^{a6} ;

R^{c1} и R^{d1} независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, и C_{3-5} циклоалкила;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{3-5} циклоалкила;

каждый R^{a4} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{a5} выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{a6} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Su^1 выбран из фенила, пиридин-3-ила и пиразол-4-ила; где фенил, пиридин-3-ил и пиразол-4-ил Su^1 каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} ;

R^1 выбран из Cl, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, циклопропила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино; где необязательно один или несколько атомов H из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, циклопропила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино заменены одним или несколькими атомами D;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{21} ;

или заместители R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1 заместителем, выбранным из R^{21} ;

n равно 0;

R^{10} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанила, (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазолил)метила, 1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она, F, Cl, D, CN, $NR^{c1}R^{d1}$; где C_{1-2} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, (пиридинил)метил и (триазолил)метил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, F, Cl, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, и $S(O)_2R^{b3}$;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-2} алкила, F, Cl, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из F, Cl, CN, и OR^{a6} ;

R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H и C_{1-2} алкила;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-2} алкила, и циклопропила;

каждый R^{a4} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила; и

каждый R^{a6} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Su^1 выбран из фенила, пиридин-3-ила и пиразол-4-ила; где the фенил, пиридин-3-ил и пиразол-4-ил Su^1 каждый замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} ;

R^1 выбран из Cl, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино; где необязательно один или несколько атомов H из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино заменены одним или несколькими атомами D;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-2} алкила и F; где указанный C_{1-2} алкил каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{21} ;

или заместители R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из R^{21} ;

n равно 0;

R^{10} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{3-6} циклоалкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазирил)метила, и 1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2-он; где C_{1-2} алкил, C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, и (пиридинил)метил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-2} алкила, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, и $S(O)_2R^{b3}$;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-2} алкила, F, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{22} ;

каждый R^{22} представляет собой OR^{a6} ;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H и C_{1-2} алкила;
 каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-2} алкила, и циклопропила; и
 каждый R^{a6} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Su^1 выбран из фенила, пиридин-3-ила и пиразол-4-ила; где фенил, пиридин-3-ил и пиразол-4-ил Su^1 каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} ;

R^1 выбран из Cl, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, циклопропила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино; где необязательно один или несколько атомов H из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, циклопропила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино заменены одним или несколькими атомами D;

каждый R^2 независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{21} ;

или заместители R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1 заместителем, выбранным из R^{21} ;

n равно 0;

R^{10} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиридинила, пиперазинонила, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этила, (пиридинил)метила, (триазилил)метила, тиоморфолинила, 1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она, гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ила, F, Cl, D, CN, OR^{a1} , и $NR^{c1}R^{d1}$; где C_{1-2} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пиридинил, пиперазинонил, диазабицикло[2.2.1]гептанил (морфолинил)этил, (пиридинил)метил, (триазилил)метил, тиоморфолинил, 1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-он, и гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, F, Cl, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, и $S(O)_2R^{b3}$, где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен OR^{a5} ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-2} алкила, F, Cl, D, CN, и OR^{a4} ; где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из F, Cl, CN, и OR^{a6} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбраны из H, C_{1-2} алкила, и 4-6 членного

гетероциклоалкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H и C_{1-2} алкила;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-2} алкила, и циклопропила;

каждый R^{a4} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила;

каждый R^{a5} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила; и

каждый R^{a6} независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрено соединение, выбранное из:

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(1-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

2-(3-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;

1-(4-(5-(6-(дифторметокси)-5-(2,3-диметилфенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она;

4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола;

4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;

(4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанола;

2-фтор-4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-(1-этилпирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрила;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-(1-этилазетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-

метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-1-карбоксамида;

метил 4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

метил 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата;

1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)этан-1-она;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N,N*-диметилазетидин-1-карбоксамида;

циклопропил(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)метанона;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-этокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пиридин-4-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

4-(2-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)морфолина;

3-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрила;

2-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ола;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пиридин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

(*транс*)-4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклогексан-1-ола;

5-(2, 3-диметилфенил)-*N*-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амин;

6-(дифторметил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)метанола;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-*N*-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амин;

(5-(2,3-диметилфенил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-

ил)метанола;

4-(6-хлор-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;

5-(2,3-диметилфенил)-6-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-(4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она;

4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолина;

4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-она;

1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ола;

(*R*)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-диметилфенил)-6-(метокси-*d*3)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(6-((1*S*,4*S*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-карбоксамида;

1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты;

3-(4-(5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N,N*-диметилазетидин-1-карбоксамида;

N-((*цис*)-4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклогексил)ацетамида;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(6-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

2-(3-(3-(6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;

2-(3-(6-метокси-3-(6-морфолинопиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-

ил)пиридин-2-ил)морфолина;

4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-этилпиперазин-1-карбоксамида;

4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамида;

1-(4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-она;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-(4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она;

8-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(1-(пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

3-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

6-метокси-5-(2-метил-3-(метил-*d*3)фенил)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-(4-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она;

метил 4-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

метил 3-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата; и

3-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N,N*-диметилазетидин-1-карбоксамида;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрено соединение, выбранное из:

2-фтор-4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола;

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

4-(6-метокси-3-(6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;

4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил) 2,3-дигидро-1*H*-инден-2-*d*-2-ола;

4-(6-метокси-3-(6-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

(*S*)-1-(4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она;

1-(4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(3*S*,4*R*)-1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-амин;

(2*S*)-1-(4-(5-(5-(2-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она;

1-(4-(5-(5-(2-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

5-(2-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиазина;

(7*S*,8*aR*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-имино-1λ⁶-тиоморфолин 1-оксида;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(*S*)-*N*-(1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида;

2-(3-(3-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(6-метокси-5-(3-метокси-2-метилфенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-циклопропилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(хроман-5-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

4-(6-метокси-3-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;

4-(6-метокси-3-(6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;

4-(3-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола; и

N-(1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрено соединение, выбранное из:

1-(4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она;

1-(4-(5-(5-(2, 3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она (Пик 1);

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она (Пик 2);

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (Пик 1);

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (Пик 2);

3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-[1,3'-бипирролидин]-2'-она (Пик 1);

3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1'-метил-[1,3'-бипирролидин]-2'-она (Пик 1);

2-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пропанамида (Пик 1);

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(1-(метил-*L*-пролил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)((*R*)-4-метилморфолин-3-ил)метанона (Пик 2);

4-(6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(3-(1-(3-цианоциклобутил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(3-(1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(3-(6-(4-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(3-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-

3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-она;

(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)((1*r*,3*r*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метанона;

(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)((1*s*,3*s*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метанона;

((*R*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*S*)-4-метилморфолин-3-ил)метанона;

((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*R*)-4-метилморфолин-3-ил)метанона;

(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-(гидроксиметил)циклобутил)метанона;

(*S*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-этилазетидин-2-ил)метанона;

(*S*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)метанона;

(*S*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-изопропилазетидин-2-ил)метанона;

((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*S*)-1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)метанона;

((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*транс*)-3-гидроксициклобутил)метанона;

((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*цис*)-3-гидроксициклобутил)метанона;

((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((1*s*,3*r*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метанона;

1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)-2-метилпропан-1-она;

1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбонитрила;

2-((3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)сульфонил)этан-1-ола;

2-((3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)сульфонил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин;

2-метоксиэтил 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата;

(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)((1*s*,3*s*)-3-метоксициклобутил)метанона;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-

ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-*N*-метилметансульфонамида;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида (Пик 1);

(2*S*)-*N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидроксипропанамида;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидроксиацетамида;

2-(1-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ола;

4-(3-(4-((1*R*,5*S*)-3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

1-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ола;

5-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана;

4-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)этил)морфолина;

7-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазина;

4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбонитрила;

4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-карбонитрила;

2-(3-(6-метокси-3-(6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;

4-(6-метокси-3-(1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил-4-*d*)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(6-метокси-3-(1-((*S*)-1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(6-метокси-3-(1-((*S*)-1-((*S*)-тетрагидрофуран-2-карбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

N-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида;

(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанона;

(*S*)-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)(1-метилпиперидин-2-ил)метанона;

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-

ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она;

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-она;

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

(*S*)-1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида;

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил-3-д)-2-гидроксиэтан-1-она;

метил 4-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

4-(6-метокси-3-(6-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила, Пик 2;

4-(3-(6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила, Пик 2;

4-(3-(6-(1-ацетилпирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(6-метокси-3-(6-(1-(морфолин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(3-(1-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

3-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)пропаннитрила;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-метокси-*N*-метилацетамида;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-3-гидрокси-*N*-метилпропанамида;

(*S*)-*N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-гидрокси-*N*-метилпропанамида;

1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

(*R*)-1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-она, два энантиомера;

(*S*)-1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-она, два энантиомера;

энантиомера;

1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)((*R*)-4-метилморфолин-3-ил)метанона;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина

2-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ола;

(*R*) 2-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ола, два энантиомера;

(*S*) 2-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ола, два энантиомера;

3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-((*R*)-4-метилморфолин-3-карбонил)пирролидин-3-карбонитрила;

(*R*)-4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(4-метилморфолин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонитрила;

1-(1-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-карбонитрила;

(*S*)-4-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-диметилпиперазин-2-она; и

(1*R*,4*R*)-5-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах настоящего описания заместители соединений изобретения раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что изобретение включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин “C₁₋₆ алкил” специально предназначен для индивидуального описания метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила, и C₆ алкила.

В различных местах настоящего описания описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы по любому члену кольца, как это разрешено валентностью. Например, термин «пиридиновое кольцо» или «пиридирил» может относиться к пиридин-2-ильному, пиридин-3-ильному или пиридин-4-

ильному кольцу.

Термин «*n*-членный», где *n* представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов в фрагменте, где количество образующих кольцо атомов равно *n*. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидро-нафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

Для соединений изобретения, в которых переменная появляется более одного раза, каждая переменная может представлять собой другую группу, независимо выбранную из группы, определяющей переменную. Например, если описана структура, имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, две группы R могут представлять разные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R.

Используемая в данном документе фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный.

Термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов формально замещает водород в качестве «заместителя», присоединенного к другой группе. Термин «замещенный», если не указано иное, относится к любому уровню замещения, *например*, моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению, где такое замещение разрешено. Заместители выбраны независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. Следует понимать, что замещение на указанном атоме ограничено валентностью. Следует понимать, что замещение на указанном атоме приводит к химически стабильной молекуле. Один двухвалентный заместитель, *например* оксо, может заменять два атома водорода.

Используемый здесь термин «C_{*i-j*}», где *i* и *j* представляют собой целые числа, который используется в сочетании с химической группой, обозначает диапазон числа атомов углерода в химической группе, где *i-j* определяет этот диапазон. Например, C₁₋₆ алкил относится к алкильной группе, имеющей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Используемый здесь термин «алкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Алкильная группа формально соответствует алкану с одной связью C-H, замещенной точкой присоединения алкильной группы к остальной части соединения. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метильная, этильная, *n*-пропильная, изопропильная, *n*-бутильная, изобутильная, *втор*-бутильная, *трет*-бутильная, *n*-пентильная, 2-метил-1-бутильная, 3-пентильная, *n*-гексильная, 1,2,2-триметилпропильная и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой метил, этил или пропил.

Используемый здесь термин "C_{*i-j*} алкилен", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает насыщенную двухвалентную связывающую

углеводородную группу, которая может быть линейной или разветвленной, имеющей от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкиленовая группа содержит от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкиленовых фрагментов включают, но не ограничиваются, химические группы, такие как метилен, этилен, 1,1-этилен, 1,2-этилен, 1,3-пропилен, 1,2-пропилен, 1,1-пропилен, изопропилен и тому подобные.

Используемый здесь термин «алкенил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. Алкенильная группа формально соответствует алкену с одной связью С-Н, замененной точкой присоединения алкенильной группы к остатку соединения. В некоторых вариантах осуществления алкенильная часть содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и т.п.

Используемый здесь термин «алкинил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или несколько тройных углерод-углеродных связей. Алкинильная группа формально соответствует алкину с одной связью С-Н, замененной точкой присоединения алкильной группы к остатку соединения. В некоторых вариантах осуществления алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное.

Как использовано в данном описании, «гало» или «галоген», используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, включают фтор, хлор, бром и йод. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F.

Используемый здесь термин «галогеналкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена, имеющей вплоть до полной валентности заместители атома галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , и тому подобное.

Используемый здесь термин «алкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкокси представляет собой метокси.

Используемый здесь термин «галогеналкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы $-O-(\text{галогеналкил})$. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примером галогеналкоксигруппы является $-OCF_3$.

Используемый здесь термин «амино», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к NH_2 .

Используемый здесь термин «алкиламино», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы $-NH(\text{алкил})$. В некоторых вариантах осуществления алкиламиногруппа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкиламиногрупп включают метиламино, этиламино, пропиламино (*например*, *n*-пропиламино и изопропиламино) и т.п.

Используемый здесь термин «диалкиламино», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы $-N(\text{алкил})_2$. Примеры диалкиламиногрупп включают диметиламино, диэтиламино, дипропиламино (*например*, ди(*n*-пропил)амино и ди(изопропил)амино) и т.п. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый здесь термин «алкилтио», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы $-S\text{-алкил}$. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый здесь термин «циклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому циклическому углеводороду, включающему циклизированные алкильные и алкенильные группы. Термин « C_{n-m} циклоалкил» относится к циклоалкилу, который имеет от n до m атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (*например*, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спирокольца) кольцевые системы. В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец (*например*, арильные или гетероарильные кольца), конденсированные (т.е. имеющие общую связь) с циклоалкильным кольцом, *например*, бензопроизводные циклопентана, циклогексена, циклогексана и т.п. или пиридопроизводные циклопентана или циклогексана. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцообразующий атом, включая кольцообразующий атом конденсированного ароматического кольца. Атомы углерода циклоалкильной группы, образующие кольцо, могут быть необязательно замещены оксо. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиден. Термин «циклоалкил» также включает мостиковые циклоалкильные группы (*например*, неароматические циклические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере один мостиковый углерод, такой как адмантан-1-ил) и спироциклоалкильные группы (*например*, неароматические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере два кольца, конденсированные у одного атома углерода, такие как спиро[2,5]октан и т.п.). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 10 членов в кольце, или от 3 до 7

членов в кольце, или от 3 до 6 членов в кольце. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой C_{3-7} моноциклическую циклоалкильную группу. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, тетрагидронафталинил, октагидронафталинил, инданил и т.п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Используемый здесь термин «гетероциклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или несколько алкениленовых или алкиниленовых групп как часть кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один член кольца с гетероатомом, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора, который имеет 4-14 членов в кольце, 4-10 членов в кольце, 4-7 членов в кольце или 4-6 членов в кольце. В термин «гетероциклоалкил» включены моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спирокольца) или спироциклические кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец (например, арильные или гетероарильные кольца), конденсированные (т.е. имеющие общую связь) с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин и т.п. Гетероциклоалкильные группы также могут включать мостиковые гетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере один мостиковый атом, такой как азаадмантан-1-ил и т.п.) и спирогетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере два кольца, конденсированных у одного атома, такой как [1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-N-ил] и т.п.). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 10 образующих кольцо атомов, от 4 до 10 образующих кольцо атомов или от 3 до 8 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах осуществления атом S в кольце гетероциклоалкильной группы может быть окислен с

образованием имино- λ^6 -сульфаноновой группы (т.е. атом S замещен группой =O и группой =NH). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть представляет собой C_{2-7} моноциклическую гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой кольцо морфолина, кольцо пирролидина, кольцо пиперазина, кольцо пиперидина, кольцо дигидропирана, кольцо тетрагидропирана, кольцо тетрагидропиридина, кольцо азетидина или кольцо тетрагидрофурана. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

Используемый здесь термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2 конденсированных кольца) ароматическому углеводородному фрагменту, такому как, но не ограничиваясь, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и т.п. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат от 6 до 10 атомов углерода или 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил.

Используемый здесь термин «генетические изменения», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к мутациям, слияниям, перестройкам (транслокациям, делециям, инверсиям) и амплификациям генов.

Используемые здесь термины «гетероарильный» или «гетероароматический», используемые отдельно или в сочетании с другими терминами, относятся к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2 или 3 конденсированных кольца) ароматическому углеводородному фрагменту, независимо имеющему один или несколько гетероатомных членов кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, пирролил, азолил, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил, пиридон и т.п. Атомы углерода или гетероатомы в кольце (кольцах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован, при условии, что ароматическая природа кольца сохранилось. В одном варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой

5-10-членную гетероарильную группу. В другом воплощении гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную гетероарильную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарильный фрагмент, содержащий углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарильный фрагмент, содержащий углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарил имеет 5-6 кольцевых атомов и 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления не более 2 гетероатомов 5-членного гетероарильного фрагмента представляют собой N.

Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять атомов в кольце, где один или несколько (*например*, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Примеры пятичленных кольцевых гетероариллов включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую шесть атомов в кольце, где один или несколько (*например*, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Примеры гетероариллов с шестичленным кольцом представляют собой пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, изоиндолил и пиридазинил.

Термин «оксо» относится к атому кислорода как двухвалентному заместителю, образующему карбонильную группу при присоединении к углероду или присоединению к гетероатому, образующему сульфоксидную или сульфоновую группу или N-оксидную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклические группы могут быть необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) заместителями.

Термин «окисленный» в отношении образующего кольцо атома азота относится к образующему кольцо N-оксиду.

Термин «окисленный» в отношении образующего кольцо атома S относится к образующему кольцо сульфонилу или образующему кольцо сулфинилу.

Термин "ароматический" относится к карбоциклу или гетероциклу, имеющему одно или несколько полиненасыщенных колец, имеющих ароматический характер (*т.е.* имеющих $(4n+2)$ делокализованных π (пи) электронов, где n - целое число).

В определенных местах определения или варианты осуществления относятся к конкретным кольцам (*например*, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и *т. д.*). Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к любому члену кольца при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено в любом положении кольца, тогда как азетидин-3-ильное кольцо присоединено в 3-положении.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, предназначены, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т.п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данном изобретении. Цис и транс-геометрические изомеры соединений настоящего изобретения описаны и могут быть выделены в качестве смеси изомеров или как отдельные изомерные формы.

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить способами, известными в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящими разделяющими агентами для методов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как формы D и L винной кислоты, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например*, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также может быть проведено элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (*например*, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующего растворителя может определить специалист в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют (R)-конфигурацию. В других вариантах осуществления соединения имеют (S)-конфигурацию. В соединениях с более чем одним хиральным центром каждый из хиральных центров в соединении может быть независимо (R) или (S), если не указано иное.

Соединения настоящего изобретения также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате перестановки одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-,

2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения.

Соединения изобретения также включают все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одно атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений настоящего изобретения могут быть заменены или замещены природными или неприродными изотопами атомов. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению можно заменять или замещать дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединения включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Синтетические методы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, повышенным временем полужизни *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. (A. Kerekes et.al. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312).

Термин «соединение», в контексте данного документа, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Термин также предназначен для обозначения соединений настоящего изобретения, независимо от того, как они получены, например, синтетическим путем, посредством биологического процесса (например, метаболизма или преобразования фермента) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в форме гидратов и сольватов), или могут быть выделены. В твердом состоянии описанные в данном документе соединения и их соли могут находиться в различных формах и могут, *например*, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут быть в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если явно не указано иное, ссылку в описании на соединения и их соли следует понимать как включающую любую твердую форму соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения или их соли по существу выделены. Под «по существу выделены» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями изобретения. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по весу соединений по настоящему изобретению или их солей. Способы выделения соединений и их солей широко используются в данной области техники.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. В данном контексте термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, помимо прочего, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены приведением в контакт свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечни подходящих солей можно найти в публикациях *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Здесь могут быть использованы следующие сокращения: АсОН (уксусная кислота); Ас₂О (уксусный ангидрид); водн. (водный); атм. (атмосфера(ы)); Вос (*t*-бутоксикарбонил);

br (широкий доступ); Cbz (карбоксибензил); рассчит. (рассчитано); d (дуплет); dd (дуплет дуплетов); ДХМ (дихлорметан); DEAD (диэтилазодикарбоксилат); DIAD (*N,N'*-диизопропилазидодикарбоксилат); DIPEA (*N,N*-диизопропилэтиламин); DMF (*N,N*-диметилформамид); Et (этил); EtOAc (этилацетат); г (грамм(ы)); ч (час(ы)); HATU (*N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат); HCl (соляная кислота); HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография); Гц (герц); J (константа связи); LCMS (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); m (мультиплет); М (моль); *m*CPBA (3-хлорпероксибензойная кислота); MgSO₄ (сульфат магния); MS (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм(ы)); мин. (минута(ы)); мл (миллилитр(ы)); ммоль (миллимоль(и)); N (нормальный); NaHCO₃ (бикарбонат натрия); NaOH (гидроксид натрия); Na₂SO₄ (сульфат натрия); NH₄Cl (хлорид аммония); NH₄OH (гидроксид аммония); NIS (N-йодосукцинимид); нМ (наномолярный); ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); OTf (трифторметансульфонат); Pd (палладий); Ph (фенил); пМ (пикомолярный); PMB (пара-метоксибензил), POCl₃ (фосфорилхлорид); RP-HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография с обратной фазой); s (синглет); SEM (2-триметилсилилэтоксиметил); t (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); терт (третичный); tt (триплет триплетов); *t*-Bu (*трет*-бутил); TFA (трифторуксусная кислота); THF (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм(ы)); мкл (микролитр(ы)); мкМ (микромолярный); мас.% (массовый процент).

Синтез

Соединения изобретения, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и в соответствии с различными возможными способами синтеза.

Реакции получения соединений по данному изобретению могут быть выполнены в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не реагировать с исходными материалами (реагентами), промежуточными продуктами или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

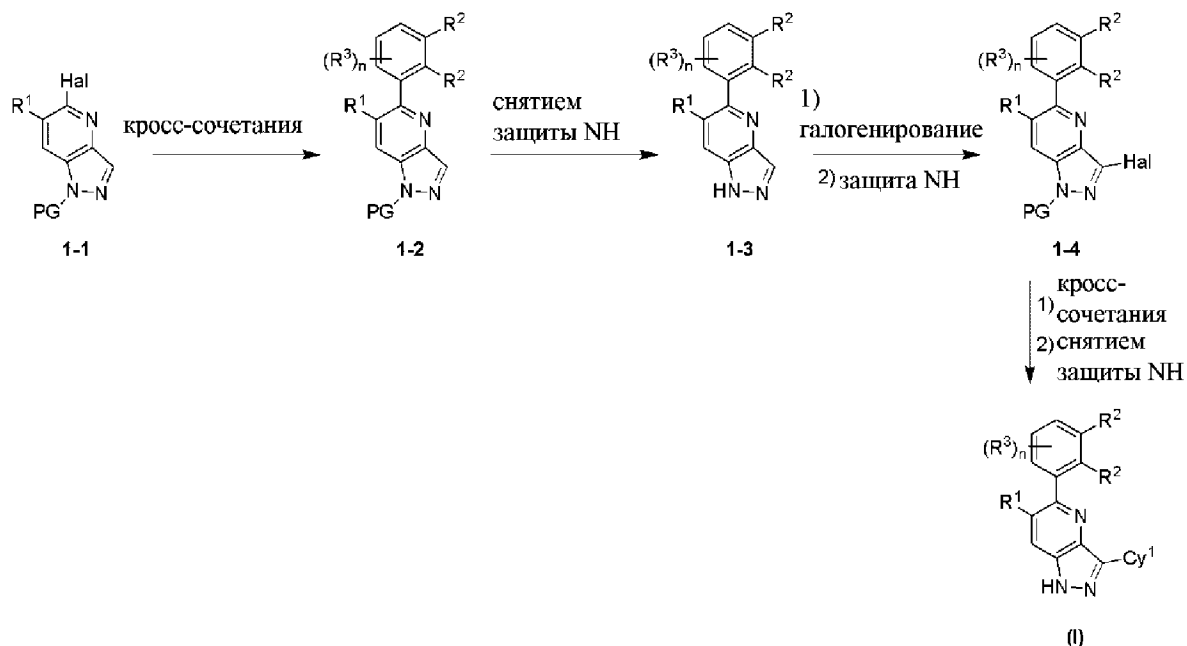
Получение соединений по данному изобретению может включать введение защитной группы и снятие защитной группы с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп может легко определить квалифицированный специалист в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например, в T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3 изд., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Реакции можно отслеживать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая область) или масс-спектрометрия, или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматографию (HPLC) или тонкослойная хроматография.

Используемые здесь выражения «температура окружающей среды», «комнатная температура» и «к.т.» понимаются в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, температуре реакции, то есть примерно температуре помещения, в котором проводится реакция, например температуре от около 20 °C до около 30 °C.

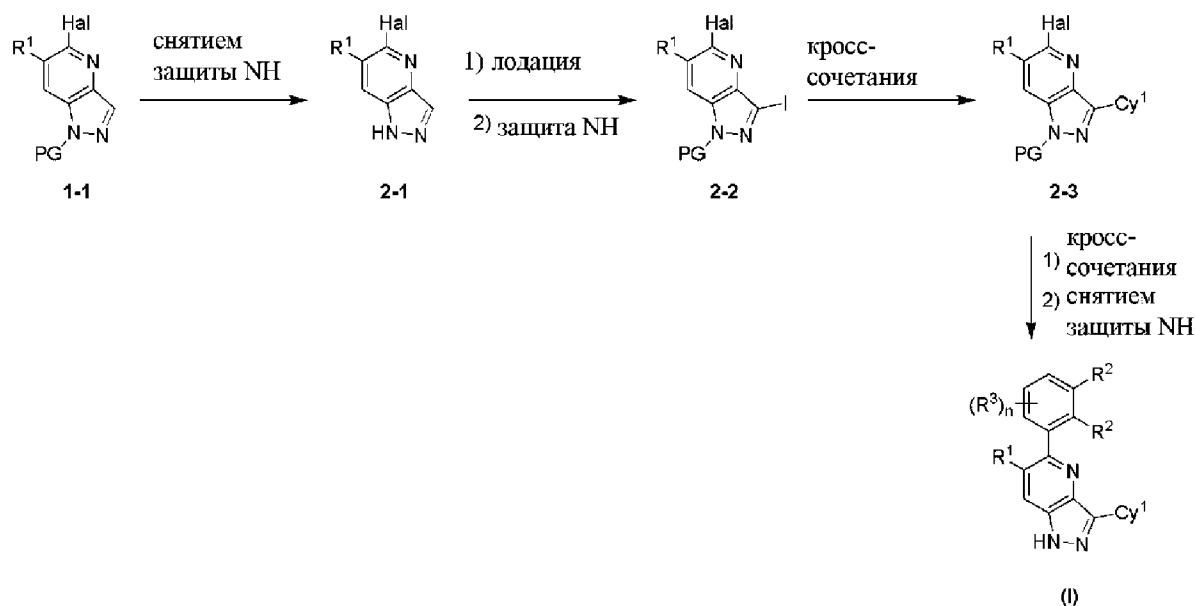
Соединения формулы **(I)** с различными заменами в положении Cu^1 могут быть получены с использованием процесса, как показано на **Схеме 1**. В процессе, изображенном на **Схеме 1**, галогеновый заместитель в соединениях Формулы **1-1** может вступать в реакцию перекрестного сочетания, включая реакцию Suzuki (Tetrahedron **2002**, 58, 9633-9695) (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как Xphos Pd G2, и основания, такого как фосфат калия), Negishi (ACS Catalysis **2016**, 6, 1540-1552) или Stille (ACS Catalysis **2015**, 5, 3040-3053) (*например*, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)) и другие, с получением соединений Формулы **1-2**. Защитную группу в соединениях формулы **1-2** можно удалить в кислых условиях (*например*, в присутствии TFA или HCl) с получением соединений формулы **1-3**. Эти соединения можно дополнительно галогенировать одним из галогенирующих агентов (*например*, NIS или йодом) с последующей защитой NH подходящей защитной группой (*например*, Boc) с получением соединений формулы **1-4**. Реакция кросс-сочетания **1-4**, включая реакции Suzuki (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как Xphos Pd G2, и основания, такого как фосфат калия), Negishi или Stille (*например*, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), с последующим удалением защитной группы дает соединения формулы **(I)**.

Схема 1



В качестве альтернативы соединения формулы (I) могут быть получены с использованием процесса, как показано на **Схеме 2**. Защитную группу в соединениях формулы 1-1 можно удалить в кислых условиях (*например*, в присутствии TFA или HCl) с получением соединений формулы 2-1. Эти соединения можно йодировать одним из йодирующих агентов (*например*, NIS или йодом) с последующей защитой NH подходящей защитной группой (*например*, Boc) с получением соединений формулы 2-2. Реакция кросс-сочетания 2-2, включая реакцию Suzuki (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$, и основания, такого как фосфат калия), приводит к образованию соединений формулы 2-3. Вторая реакция кросс-сочетания 2-3, включая реакцию Suzuki (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как Xphos Pd G2, и основания, такого как фосфат калия), Negishi или Stille (*например*, в присутствии катализатора палладия(0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), с последующим удалением защитной группы дает соединения формулы (I).

Схема 2



Способы применения

Соединения настоящего изобретения могут ингибировать активность фермента FGFR. Например, соединения настоящего изобретения можно использовать для ингибирования активности фермента FGFR в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества одного или нескольких соединений настоящего изобретения в клетку, индивидууму или пациенту. Соединения настоящего изобретения можно использовать для ингибирования активности фермента FGFR3 в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества одного или нескольких соединений настоящего изобретения в клетку, индивидууму, или пациенту. Соединения настоящего изобретения можно использовать для ингибирования активности фермента FGFR2 в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества одного или нескольких соединений настоящего изобретения в клетку, индивидууму, или пациенту. Соединения настоящего изобретения можно использовать для ингибирования активности ферментов FGFR3 и FGFR2 в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающихся в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества соединения настоящего изобретения в клетку, индивидууму или пациенту.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения настоящего изобретения обладают избирательной ингибирующей активностью в отношении фермента FGFR3 по сравнению с FGFR1. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность соединений настоящего изобретения в отношении FGFR3 по сравнению с FGFR1 составляет от 10 до 25 или от 25 до 50 раз. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения настоящего изобретения обладают избирательной ингибирующей активностью в отношении фермента FGFR3 по сравнению с FGFR4. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность соединений настоящего изобретения в

отношении FGFR3 по сравнению с FGFR4 составляет от 10 до 25, от 25 до 50 или от 50 до 100 раз. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения настоящего изобретения обладают избирательной ингибирующей активностью в отношении фермента FGFR3 по сравнению с FGFR2. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность соединений настоящего изобретения в отношении FGFR3 по сравнению с FGFR2 составляет от 1,5 до 2 или от 2 до 3 раз.

В некоторых вариантах осуществления ингибирующая активность соединений из Примеров с 1 по 98 в отношении FGFR3 по сравнению с ингибирующей активностью соединений из US 2018/0072718 в отношении FGFR3 составляет 10 или более раз, например, 50 раз, 100 раз, 250 раз, 500 раз, 750 раз, 1000 раз и т. д.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения настоящего изобретения обладают селективной ингибирующей активностью в отношении фермента FGFR3 по сравнению с FGFR1. Не привязываясь к конкретной теории, считается, что FGFR1 связан с определенными побочными эффектами, такими как гипофосфатемия, вызванная FGFR1. Соединения настоящего изобретения могут иметь преимущество перед неселективными ингибиторами FGFR (например, соединениями, обладающими аналогичной ингибирующей активностью в отношении, например, как FGFR1, так и FGFR3), поскольку соединения настоящего изобретения могут не иметь вовсе или иметь незначительные побочные эффекты гипофосфатемии, обусловленной FGFR1 и потенциально позволяют использовать более высокие максимальные дозы, избегая при этом побочных эффектов, связанных с FGFR1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения настоящего изобретения обладают избирательной ингибирующей активностью в отношении фермента FGFR2 по сравнению с FGFR1. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность соединений настоящего изобретения в отношении FGFR2 по сравнению с FGFR1 составляет от 10 до 25 или от 25 до 50 раз. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения настоящего изобретения обладают избирательной ингибирующей активностью в отношении фермента FGFR2 по сравнению с FGFR4. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность соединений настоящего изобретения в отношении FGFR2 по сравнению с FGFR4 составляет от 10 до 25, от 25 до 50 или от 50 до 100 раз.

В качестве ингибиторов FGFR соединения настоящего изобретения применимы для лечения различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью фермента FGFR или лигандов FGFR. Соединения, которые ингибируют FGFR, будут полезны для обеспечения средств предотвращения роста или индукции апоптоза в опухолях, в частности, путем ингибирования ангиогенеза. Поэтому ожидается, что соединения настоящего изобретения окажутся полезными для лечения или профилактики пролиферативных нарушений, таких как раки. В частности, опухоли с активирующими мутантными формами рецепторных тирозинкиназ или с повышенной экспрессией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, опосредованного FGFR, у нуждающегося в этом пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения изобретения или его фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, гематологические виды рака, саркомы, виды рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовых путей, рака печени, рака костей, рака нервной системы, гинекологические виды рака и виды рака кожи.

В некоторых вариантах осуществления раки, которые поддаются лечению с использованием соединений настоящего изобретения, выбраны из аденокарциномы, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, холангиокарциномы, колоректального рака, рака эндометрия, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака желудка, глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака почки, рака печени, рака легких, меланомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рабдомиосаркомы, рака кожи, рака щитовидной железы, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркетта.

В некоторых вариантах осуществления раки, которые поддаются лечению с использованием соединений настоящего изобретения, выбраны из гепатоцеллюлярного рака, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака головы и шеи, рака почки, рака печени, рака легких, рака яичников, рака предстательной железы, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы, лимфомы Беркетта, глиобластомы, меланомы и рабдосаркомы.

В некоторых вариантах осуществления указанный рак выбран из аденокарциномы, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, холангиокарциномы, рака эндометрия, рака желудка, глиомы, рака головы и шеи, рака легких, рака яичников, лейкоза и множественной миеломы.

В некоторых вариантах осуществления раки, которые поддаются лечению с использованием соединений настоящего изобретения, выбраны из гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, меланомы, мезотелиомы, рака легких, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака яичек, рака щитовидной железы, плоскоклеточной карциномы, глиобластомы, нейробластомы, рака матки и рабдосаркомы.

Рак, характеризующийся изменением FGFR2 и/или FGFR3, включает раки мочевого пузыря (мутацию или слияние FGFR3), холангиокарциному (слияние FGFR2) и рак желудка (амплификация FGFR2).

Соединения изобретения можно использовать для лечения больных раком с изменениями FGFR2/3, включая мутации, слияние, перестройку и амплификацию. Изменения FGFR2/3 были обнаружены в подмножестве холангиокарциномы, уротелиальной карциномы, множественной миеломы, аденокарциномы желудка, глиомы, карциномы эндометрия, карциномы яичников, рака шейки матки, рака легких и рака молочной железы. Кроме того, соединения настоящего изобретения могут быть использованы для воздействия на пациентов, у которых прогрессирует лечение ингибитором пан-FGFR из-за приобретения мутаций привратника (V555M/L/F/I в FGFR3, V564M/L/F/I в FGFR2). Также соединения настоящего изобретения могут быть использованы для лечения рака, когда передача сигналов FGFR2/3 вовлечена в устойчивость к другим таргетным терапиям, например, они могут преодолевать устойчивость к ингибиторам CDK4/6 при ER-положительных раках молочной железы.

Типичные гематологические виды раков включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), мантийно-клеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинная полицитемия (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), 8p11 миелопролиферативный синдром), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (Т-ALL), множественная миелома, кожная Т-клеточная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, лимфома маргинальной зоны, хроническая миелогенная лимфома и лимфома Беркитта.

Иллюстративные примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому, лимфосаркому, лейомиосаркому и тератому.

Примеры раков легкого включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому, мезотелиому, павицеллюлярную и непавицеллюлярную карциному, бронхиальную аденому и плевропульмональную бластому.

Иллюстративные примеры раков желудочно-кишечного тракта включают раки пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому),

желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (экзокринную карциному поджелудочной железы, протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибромому, фибромому), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому), колоректальный рак, рак желчного пузыря и рак анального канала.

Иллюстративные примеры раков мочеполового тракта включают раки почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластому], почечно-клеточную карциному), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому), яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фибромому, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому) и уротелиальную карциному.

Примеры онкологических заболеваний печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Примеры онкологических заболеваний костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофибромому, остеонидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Иллюстративные примеры раков нервной системы включают раки черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли, нейроэктодермальные опухоли) и спинного мозга (нейрофибромому, менингиому, глиому, саркому), нейробластому, болезнь Лермитта-Дюкло и опухоли шишковидной железы.

Иллюстративные примеры гинекологических раков включают раки молочной железы (протоковую карциному, лобулярную карциному, саркому молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, HER2-положительный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы, папиллярную карциному), матки (карциному эндометрия), шейки матки (цервикальную карциному, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезотекально-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному,

фибросаркому, меланому), влаглища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

Примеры видов рака кожи включают меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, рак кожи из клеток Меркеля, диспластические невусы родинок, липому, ангиому, дерматофибром и келоиды.

Иллюстративные примеры раков головы и шеи включают глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, рак ротовой полости, рак гортани, рак носоглотки, рак носа и околоносовых пазух, рак щитовидной железы и околощитовидной железы, опухоли глаза, опухоли губ и рта и плоскоклеточный рак головы и шеи.

Соединения настоящего изобретения также могут быть полезны для ингибирования метастаз опухоли.

В дополнение к онкогенным новообразованиям соединения настоящего изобретения применимы при лечении заболеваний скелета и хондроцитов, включая, но не ограничиваясь ими, ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (TD) (клинические формы TD I и TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром извилистости кожи Бере-Стивенсона, синдром Пфайффера и синдромы краниосиностоза. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего заболеванием скелета и хондроцитов.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения болезни Альцгеймера, ВИЧ или туберкулеза.

Используемый здесь термин «миелопролиферативный синдром 8p11» относится к миелоидным/лимфоидным новообразованиям, связанным с эозинофилией и аномалиями FGFR1.

Используемый здесь термин «клетка» относится к клетке, находящейся *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

Как использовано в данном описании, термин «контактирование» относится к объединению указанных фрагментов в *in vitro* системе или в *in vivo* системе. Например, «контактирование» фермента FGFR с соединением, описанным в настоящем документе, включает введение соединения, описанного в настоящем документе, индивидууму или пациенту, такому как человек, с FGFR, а также, например, введение соединения, описанного в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент FGFR.

В контексте настоящего документа термины «индивидуум» или «пациент», используемые как синонимы, относятся к любому животному, включая млекопитающих,

предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей, или приматам и наиболее предпочтительно к людям.

Используемая здесь фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, такому как количество любой из его твердых форм или солей, раскрытых в настоящем документе, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, который ищет исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено с использованием способов, известных специалисту в данной области.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Используемая здесь фраза «фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества или носители, как правило, безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными ни с биологической, ни с другой стороны, и включают в себя вспомогательные вещества или носители, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также в фармацевтике для человека. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в данном документе. Смотри, например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

В контексте данного документа термин «лечащий» или «лечение» относится к ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*m. e.*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); или облегчению заболевания; например, облегчению заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*m. e.*, обращение патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

Следует понимать, что некоторые признаки данного изобретения, которые для

яности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). Напротив, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Комбинированная терапия

Одно или несколько дополнительных фармацевтических средств или способов лечения, таких как, например, противовирусные средства, химиотерапевтические средства или другие противораковые средства, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, облучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например, IL2, ГМ-КСФ и *т.д.*) и/или ингибиторы тирозинкиназы можно использовать в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с FGFR, или заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе. Агенты можно комбинировать с настоящими соединениями в одной лекарственной форме или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими ингибиторами киназы для лечения заболеваний, таких как рак, на которые воздействуют множественные сигнальные пути. Например, комбинация может включать один или несколько ингибиторов следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-киназы, киназы фосфоорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Кроме того, твердые формы ингибитора FGFR, как описано в настоящем документе, можно комбинировать с ингибиторами киназ, связанных с сигнальным путем PIK3/Akt/mTOR, такими как киназы PI3K, Akt (включая Akt1, Akt2 и Akt3) и mTOR.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими ингибиторами ферментных или белковых рецепторов, таких как HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2 и DCLK1 для лечения заболеваний и расстройств. Иллюстративные примеры заболеваний и расстройств включают рак, инфекцию, воспаление и нейродегенеративные расстройства.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с терапевтическим средством, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромодомена, гистон-лизин-метилтрансферазы, гистон-аргинин-метилтрансферазы, гистон-деметилазы, гистон-деацетилазы, гистон-ацетилазы и ДНК-метилтрансферазы.

Ингибиторы гистондеацетилазы включают, *например*, вориноостат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с таргетной терапией, включая ингибиторы JAK-киназы (руксолитиниб, дополнительный JAK1/2 и JAK1-селективный, *барицитиниб или INCB39110*), ингибиторы киназы Pim (например, LGH447, INCB053914 и SGI-1776), ингибиторы киназы PI3, в том числе селективные в отношении PI3K-дельта и ингибиторы PI3K широкого спектра действия (например, INCB50465 и INCB54707), ингибиторы PI3K-гамма, такие как селективные ингибиторы PI3K-гамма, ингибиторы MEK, ингибиторы CSF1R (например, PLX3397 и LY3022855), ингибиторы тирозинкиназ рецепторов TAM (Tyro-3, Axl и Mer; например, INCB81776), ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы рецепторов интерлейкинов, ингибиторы циклинзависимых киназ, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (панобиноостат, вориноостат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы брома и дополнительных терминальных членов семейства (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как OTX015, CPI-0610, INCB54329 или INCB57643), ингибиторы LSD1 (например, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003), ингибиторы аргиназы (например, INCB1158), ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (например, эпикадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибиторы PARP (например, олапариб или рупаратиб), ингибиторы ВТК, такие как ибрутиниб, ингибиторы c-MET (*например*, капматиниб), ингибитор ALK2 (*например*, INCB00928); или их комбинации.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний описанные здесь соединения можно использовать в сочетании с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединения, описанные в настоящем документе, также могут быть использованы в сочетании с медицинской терапией, такой как хирургия или лучевая терапия, *например*, гамма-облучение, нейтронно-лучевая терапия, электронно-лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы.

Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любое из: абареликс, абиратерон, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, амидокс, амсакрин, анастрозол, афидиколон, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, бендамустин, бикалутамид, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бриваниб, бупарлисиб, бусульфид внутривенно, бусульфид перорально, калустерон, камптозар, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цедираниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дакомитиниб, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дезоксикоформицин, дексразоксан, дидокс, доцетаксел, доксорубицин, дролоксафин, дромостанолон пропионат, эколизумаб, энзалутамид, эпидофиллотоксин, эпирубицин, эпотилоны, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин,

флударабин, фторурацил, флутамид, фулвестрант, gefитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, иделалисиб, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб, дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, лонафариниб, ломустин, меклоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксалан, митрамицин, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон, фенпропионат, навельбен, нецитумумаб, неларабин, нератиниб, нилотиниб, нилутамид, нирапариб, нофетумомаб, осерелин, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, панобинолат, пазопаниб, пегаспаргаза, пегфилграстин, пеметрексед, динарий, пентостатин, пиларалисиб, пипоброман, пликамицин, понатиниб, порфирин, преднизон, прокарбазин, хинакрин, ранибизумаб, расбуриказ, регорафениб, релоксафин, ревлимид, ритуксимаб, рукапариб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, тегафур, темозоломид, тенипозид, тестолактон, тезацитабин, талидомид, тиогуанин, тиотеп, типифариниб, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, триапин, тримидокс, трипторелин, урацил иприт, валрубицин, вандетаниб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, вориностат, велипариб, талазопариб и золедронат.

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких сигнальных путей. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие разные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в популяции клеток и/или снизить токсичность лечения.

Одно или несколько дополнительных фармацевтических средств, таких как, например, химиотерапевтические средства, противовоспалительные средства, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические средства, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также средства таргетной терапии, такие как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK, CDK2 и CDK4/6 ингибиторы киназы, такие как, например, описанные в WO 2006/056399, можно использовать в сочетании со способами и схемами лечения по настоящему изобретению для лечения рака и твердых опухолей. Другие агенты, такие как терапевтические антитела, можно использовать в сочетании со способами и схемами лечения по настоящему изобретению для лечения рака и твердых опухолей. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Способы лечения, раскрытые в настоящем документе, можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими видами терапии ингибиторами ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак и другие заболевания или расстройства, описанные в настоящем документе. Например, способы и

схемы лечения по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или несколькими ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK2, CDK4/6, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта и множественные или выборочные), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM киназы (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать со способами и схемами лечения по настоящему изобретению для лечения рака, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, пемигатиниб (INCB54828), INCB62079), ингибитор EGFR (также известный как Erb-1 или HER-1; например, эрлотиниб, gefитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (например, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (например, олапариб, рукапариб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, *барицитиниб*, *итацитиниб* (INCB39110), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, INCB50465 и INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (например, INCB53914), ингибитор CSF1R, TAM рецептор тирозинкиназы (Tyro-3, Axl и Mer), антагонист рецептора аденозина (например, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор рецептора хемокинов (например, ингибитор CCR2 или CCR5), SHP1/2 ингибитор фосфатазы, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы брома и дополнительных терминальных членов семейства (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибиторы c-MET (например, капматиниб), антитело к CD19 (например, тафаситамаб), ингибитор ALK2 (например, INCB00928); или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, сочетаются с введением ингибитора PI3K δ . В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, сочетаются с введением ингибитора JAK. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, сочетаются с введением ингибитора JAK1 или JAK2 (например, барицитиниб или руксолитиниб). В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, сочетаются с введением ингибитора JAK1. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, сочетаются с введением ингибитора JAK1, который является селективным по отношению к JAK2.

Примеры антител, которые можно вводить в составе комбинированной терапии,

включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (*например*, анти-HER2), ранибизумаб (*например*, анти-VEGF-A), бевацизумаб (AVASTIN™, *например*, анти-VEGF), панитумумаб (*например*, анти-EGFR), цетуксимаб (*например*, анти-EGFR), ритуксан (*например*, анти-CD20) и антитела, направленные на с-MET.

Один или более из следующих агентов могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению и представлены в виде неограничивающего списка: цитостатический агент, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптозар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™, антитела к EGFR, интрон, ара-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентифосфорамина, бусульфана, кармустина, ломустина, стрептозоцина, дакарбазина, флоксуридина, цитарабина, 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина, флударабина фосфата, оксалиплатина, лейковина, ELOXATIN™ (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестолон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизон, гидроксипрогестерон, аминоксифен, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, леупролид, флутамид, торемифен, гoserelin, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дроломоксафин, гексузаметилмеламин, авастин, HERCEPTIN™ (трастузумаб), BEXXAR™ (тозитумомаб), VELCADE™ (бортезомиб), ZEVALIN™ (ибритумомаб тиуксетан), TRISENOX™ (триоксид мышьяка), XELODA™ (капецитабин), винорелбин, порфирин, ERBITUX™ (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фульвестрант, эксеметастан, ифосфамид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), Кампат (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дазатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101731.

Способы и схемы лечения по настоящему изобретению могут быть дополнительно использованы в сочетании с другими способами лечения раков, например, с помощью химиотерапии, лучевой терапии, терапии, направленной на опухоль, адъювантной терапии, иммунотерапии или хирургии. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (*например*, интерферонами, ГМ-КСФ, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, перенос адоптивных Т-клеток, агонисты рецептора Toll, агонисты RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или

ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3K δ и т.п. Соединения можно вводить в комбинации с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, хлорафабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпикадостат, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гифитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксель, памидронат, панитимумаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотэпа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Vcr-Ab1 включают мезилат иматиниба (GLEEVACTM), нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Vcr-Ab1 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, и их аналоги, раскрытые в патентах США № 5521184, WO 04/005281 и США № 60/578491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестуртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, хизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO

04/046120,

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444,

Пример подходящих ингибиторов FAK включает в себя VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098, и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

Примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, лероциклиб и абемациклиб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074 и WO 12/061156.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении онкологического заболевания и они могут улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на один химиотерапевтический агент без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления способы лечения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством, предусмотренным в настоящем документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. В некоторых вариантах осуществления, агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления, кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинирования способов лечения настоящего изобретения с дополнительным агентом.

Агенты можно комбинировать с Соединением 1 и/или антителом, которое

связывается с PD-1 человека или PD-L1 человека, или его антигенсвязывающим фрагментом, в способах лечения настоящего изобретения в разовой или непрерывной лекарственной форме, или агенты могут быть введены одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в сочетании со способами лечения по настоящему изобретению, когда дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Описанные в данном документе способы лечения можно комбинировать с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина ГМ-КСФ.

Описанные здесь способы лечения можно использовать в сочетании с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки трансдуцируются для экспрессии ГМ-КСФ. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы и схемы лечения настоящего изобретения можно использовать в сочетании с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации мощных противоопухолевых ответов.

Способы и схемы лечения настоящего изобретения можно использовать в сочетании с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие рецептор Fc альфа или Fc гамма, на опухолевые клетки. Способы и схемы лечения настоящего изобретения также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунную реакцию хозяина.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления способы лечения настоящего изобретения сочетаются с введением других терапевтических средств пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Способы и схемы лечения настоящего изобретения можно использовать в сочетании с трансплантацией костного мозга для лечения различных опухолей гемопоэтического происхождения.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического агента, как обсуждалось в любом из приведенных выше вариантов осуществления, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (*например*, более двух агентов).

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их применение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в «Physicians' Desk Reference» (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают ингибиторы молекул иммунных контрольных точек, таких как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (например, INCAGN2385), TIM3 (например, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой стимулирующую молекулу контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (например, INCAGN1949), GITR (например, INCAGN1876) и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки иммунного ответа, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах осуществления, соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой низкомолекулярный ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения низкомолекулярный ингибитор PD-L1 имеет IC₅₀ менее 1 мкМ, менее 100 нМ, менее 10 нМ или менее 1 нМ в анализе PD-L1, описанном в публикациях патентов США № US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253 и US 20180016260, каждый из которых полностью включен посредством ссылки во всех отношениях.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело против PD-1 представляет собой MGA012, ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, ипилумимаб или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления, моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой MGA012

(ретифанлимаб). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковые средства включают терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело анти-PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело анти-PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления, антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором GITR, например, антитело анти-GITR. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является агонистом OX40, например, агонистом антитела OX40 или слитого белка OX40L. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах осуществления, слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления, антитело к CD20 представляет собой обинутумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной

точки представляет собой ингибитор CD19, например, антитело к CD19. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления, один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGFβ.

В некоторых вариантах осуществления, соединения согласно настоящему описанию можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления, молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления, молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления, соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFβ бета.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известная как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PD-L1 или антитело к CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-1 или к PD-L1. В некоторых вариантах реализации, антитело к PD-1 или к PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, авелумаб, тислелизумаб, спартализумаб

(PDR001), цетрелимуаб (JNJ-63723283), торипалимуаб (JS001), камрелизумаб (SHR-1210), синтилимаб (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 или LY3300054. В некоторых вариантах реализации, ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой ингибитор, раскрытый в патентах США № 7,488,802, 7,943,743, 8,008,449, 8,168,757, 8,217,149 или 10,308,644; публикациях патентных заявок США 2017/0145025, 2017/0174671, 2017/0174679, 2017/0320875, 2017/0342060, 2017/0362253, 2018/0016260, 2018/0057486, 2018/0177784, 2018/0177870, 2018/0179179, 2018/0179201, 2018/0179202, 2018/0273519, 2019/0040082, 2019/0062345, 2019/0071439, 2019/0127467, 2019/0144439, 2019/0202824, 2019/0225601, 2019/0300524 или 2019/0345170; или публикациях PCT WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 или WO 2011161699 все из которых включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации, ингибитор PD-L1 представляет собой INCB086550.

В некоторых вариантах реализации, антитело представляет собой антитело к PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб или синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой цетрелимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой AB122. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой AMP-224. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой JTX-4014. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой BGB-108. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой BCD-100. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой BAT1306. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой LZM009. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой AK105. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1

представляет собой HLX10. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой TSR-042. В некоторых вариантах осуществления, моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковые средства включают терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления, моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, BMS-935559, MEDI4736, атезолизумаб (MPDL3280A; также известное как RG7446), авелумаб (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб или тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах реализации, антитело к PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой FAZ053. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой KN035. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой CS1001. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой SHR-1316. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой CBT-502. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой A167. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой STI-A101. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой CK-301. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой BGB-A333. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой MSB-2311. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой HLX20. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой LY3300054.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается с PD-L1 или ее фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается и интернализует PD-L1 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой соединение, выбранное из соединений, указанных в US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870,

US № 16/369654 (подана 29 марта 2019 г.) и US № 62/688164, или ее фармацевтически приемлемую соль, каждая из которых включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления, антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галузертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CD70 представляет собой кусатузумаб или BMS-936561.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления, антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления, антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известная как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления, агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах реализации, агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах реализации, агонист молекулы иммунной контрольной точки является ингибитором GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469. В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления, антитело к OX40 представляет собой INCAGN01949, MEDI0562 (таволимаб), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления, слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом CD40. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом ICOS. В некоторых вариантах осуществления, агонист ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной

точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления, агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления, один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β . В некоторых вариантах осуществления, биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах реализации, биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления, соединения согласно настоящему описанию можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпикадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196. Ингибиторы ингибиторов аргиназы включают INCB1158.

Как предусмотрено в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т.д. могут быть объединены с настоящим соединением в единой или непрерывной лекарственной форме, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с одним или несколькими агентами для лечения таких заболеваний, как рак. В некоторых вариантах осуществления, агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления, кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Подходящие противовирусные агенты, предназначенные для использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы

обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеаз и другие противовирусные лекарственные средства.

Примеры подходящих НИОТ включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); зальцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BSH-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и называемый бета-L-2',3'-дikleокси-5-фторцитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-диаминопуриндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие ННИОТ включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BHAP, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеаз включают: саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; и AG-1 549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и проект № 11607 компании Yisum.

Подходящие агенты для применения в комбинации с описанными здесь соединениями для лечения рака включают химиотерапевтические агенты, таргетную терапию рака, иммунотерапию или лучевую терапию. С описанными здесь соединениями могут быть эффективны в сочетании с антигормональными агентами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящими примерами являются антиэстрогенные средства, в том числе тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, в том числе летрозол, анастрозол и экземестан, аденокортикостероиды (например, преднизолон), прогестины (например, мегэстрола ацетат) и антагонисты рецепторов эстрогена (например, фулвестрант). Подходящие антигормональные агенты, используемые для лечения рака предстательной железы и других видов рака, также можно комбинировать с описанными здесь соединениями. К ним относятся антиандрогены, включая, помимо прочего, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы рецепторов андрогенов (например, энзалутамид) и агенты, которые ингибируют выработку андрогенов (например, абиратерон).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть объединены или последовательно с другими агентами против киназ мембранных рецепторов, особенно для пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная устойчивость к таргетной терапии. Эти терапевтические агенты включают ингибиторы или антитела против EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 или Flt-3 и против ассоциированных с раком слитых протеинкиназ, таких как Bcr-Abl и EML4-Alk. Ингибиторы EGFR включают гефитиниб и эрлотиниб, а ингибиторы EGFR/Her2 включают, но не ограничиваются ими, дакомитиниб, афатиниб, лапитиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают, но не ограничиваются ими, цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met можно использовать в сочетании с ингибиторами FGFR. К ним относятся онартумзумаб,

тивантиниб и INC-280. Агенты против Abl (или Bcr-Abl) включают иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, а агенты против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективны при некоторых опухолях в сочетании с ингибиторами FGFR. К ним относятся антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназ VEGFR и другие ингибиторы ангиогенеза включают, помимо прочего, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Активация внутриклеточных сигнальных путей часто наблюдается при раке, и агенты, нацеленные на компоненты этих путей, комбинируют с агентами, нацеленными на рецепторы, для повышения эффективности и снижения резистентности. Примеры агентов, которые можно комбинировать с соединениями, описанными в настоящем документе, включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT и ингибиторы белковых шаперонов и прогрессирования клеточного цикла.

Агенты против киназы PI3 включают, но не ограничиваются ими, топиаларалисиб, иделалисиб, бупарлисиб. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус, можно комбинировать с ингибиторами FGFR. Другие подходящие примеры включают, но не ограничиваются ими, вемурафениб и дабрафениб (ингибиторы Raf) и траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK). Ингибиторы одного или нескольких JAK (например, руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб), Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимых киназ (например, палбоциклиб), HDAC (например, панобиностат), PARP (например, олапариб) и протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб) также можно комбинировать с описанными здесь соединениями. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3.

Другие подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают химиотерапевтические комбинации, такие как дуплеты на основе платины, применяемые при раке легкого и других солидных опухолях (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) или гемцитабин плюс частицы, связанные с паклитакселом (Abraxane®).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, помимо прочего, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (Cytoxan™), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилентифосфорамин, бусульфамид, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают стероиды, включая 17-альфа-

этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизолон, флуоксиместерон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклоротетимид и медроксипрогестеронацетат.

Другие подходящие агенты для применения в комбинации с описанными здесь соединениями включают: дакарбазин (DTIC), необязательно, наряду с другими химиотерапевтическими препаратами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; «Дартмутский режим», состоящий из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинация цисплатина, винбластина и DTIC; или темозоломид. Соединения, описанные в настоящем документе, также можно комбинировать с иммунотерапевтическими препаратами, включая цитокины, такие как интерферон-альфа, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли (TNF) в.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают, например, антиметаболиты (включая, помимо прочего, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флуксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства дополнительно включают, например, некоторые природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, ага-С, паклитаксел (TAXOLTM), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN-α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифосамид и дролоксафин.

Также подходящими являются цитотоксические агенты, такие как эпидофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цис-платин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические средства; лейковорин; тегафур; и гемопоетические факторы роста.

Другие противораковые агенты включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как антитела CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, ТФР-β и др.).

Другие противораковые агенты также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, например антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые агенты также включают те, которые усиливают иммунную систему, такие как адъюванты или адаптивный перенос Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы. В некоторых вариантах осуществления

противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина ГМ-КСФ.

Соединения по данному описанию можно применять в сочетании с трансплантатом костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопозитической природы.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их применение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в «Physicians' Desk Reference» (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Как предусмотрено в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т.д. могут быть объединены с настоящим соединением в единой или непрерывной лекарственной форме, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить в форме фармацевтических композиций, которые относятся к комбинации одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (включая офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдывания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и чрескожным), глазным, пероральным или парентеральным. Способы доставки в глаза могут включать местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение с помощью баллонного катетера или офтальмологических вставок, хирургически помещаемых в конъюнктивальный мешок. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри,

мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны обычные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т.п.

Это описание также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. При приготовлении описанных здесь композиций активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, элексиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция пригодна для местного применения.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, например около 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрый помол, для получения размера частиц, подходящего для таблетирования и для других типов составов. Тонкоизмельченные (наночастицы) препараты соединений по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в данном уровне техники, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenzoат; подсластители; и ароматизаторы. Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены так, чтобы обеспечить быстрое, пролонгированное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит

силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза содержит приблизительно 98% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно 2% диоксида кремния по весу.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию с медленным высвобождением, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (*например*, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (*например*, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах осуществления полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (*например*, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс сухой грануляции.

Композиции могут быть приготовлены в виде стандартной лекарственной формы, каждая из которых содержит, например, от примерно 5 мг до примерно 1000 мг, от примерно 5 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 500 мг или от примерно 10 до примерно 30 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин «разовые лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для людей и других

млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и по сути не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по меньшей мере национальную пищевую степень чистоты, как правило, по меньшей мере аналитическую степень чистоты и более конкретно по меньшей мере фармацевтическую степень чистоты). В частности, для использования человеком композиция предпочтительно производится или составляется в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по сути изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 вес%./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный

ингредиент смешивают с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции предварительного состава, содержащей гомогенную смесь одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от 0,1 до примерно 500 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения или композиции, как описано в данном документе, для перорального введения или путем инъекции включают в себя водные растворы, пригодным образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать

воду и один или несколько гидрофобных носителей, выбранных из, *например*, жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т. п. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или несколькими другими компонентами, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, *например*, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т. п. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5% масс.соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в пробирки, *например*, 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, *например*, псориаза или другого кожного заболевания.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как например профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно, от 5 до 9 и, наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Понятно, что использование некоторых из вышеупомянутых эксципиентов, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединений в фармацевтической композиции могут варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и способа введения. Например, соединения настоящего изобретения могут быть предоставлены в виде водного физиологического буферного раствора, содержащего от около 0,1 до около 10%

масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

Соединения, описанные в настоящем документе, также могут быть включены в состав в сочетании с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать любой фармацевтический агент, такой как противовирусные агенты, вакцины, антитела, иммунные усилители, иммунодепрессанты, противовоспалительные агенты и т.п.

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям настоящего изобретения (радио-изотопно меченые, флуоресцентно меченные и т. д.), которые могут быть полезны не только в методах визуализации, но также в анализах как *in vitro*, так и *in vivo* для локализации и количественного определения белка FGFR3 в образцах тканей, в том числе человека, и для идентификации лигандов FGFR3 путем ингибирования связывания меченого соединения. Замена одного или нескольких атомов соединений настоящего изобретения также может быть полезна для получения дифференцированных ADME (Адсорбция, Распределение, Метаболизм и Экскреция). Соответственно, настоящее изобретение включает анализы связывания FGFR, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно меченые соединения по настоящему изобретению. «Изотопно-» или «радио-меченое» соединение представляет собой соединение по данному описанию, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т. е. встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению включают, без ограничения, ^2H (также обозначенный как D для дейтерия), ^3H (также обозначенный как T для тритиума), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода в C_{1-6} алкильной группе формулы (I) может быть необязательно замещен атомами дейтерия, так $-\text{CD}_3$, замещает $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления алкильные группы в формуле (I) могут быть пердейтерированы.

Один или более составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или

неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации, все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

Синтетические методы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения могут быть использованы в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным *in vivo* периодом полураспада или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых условиях (см., например, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или более участках метаболизма может дать одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который включен в настоящие радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* маркировки аденозинового рецептора и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для целей радиовизуализации подходящими могут быть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы введения радиоизотопов в соединения по настоящему изобретению. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и обычный специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

Меченое соединение по настоящему изобретению можно использовать в скрининговом исследовании для идентификации и/или оценки соединений. Например, недавно синтезированное или идентифицированное соединение (т. е. тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить на предмет его способности связывать FGFR3, отслеживая изменение его концентрации при контакте с FGFR3 путем

отслеживания мечения. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком FGFR3 (*т. е.* стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком FGFR3 напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуритрование между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, используемые, например, для лечения или профилактики заболеваний или расстройств, связанных с FGFR, таких как рак и другие заболевания, упомянутые в настоящем документе, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения описания. Такие наборы могут дополнительно содержать, если это желательно, один или более разнообразных компонентов традиционно принятых фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет легко понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлыков с указанием количества вводимых компонентов, руководств по введению и/или руководств по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Данное изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов. Было обнаружено, что соединения примеров являются ингибиторами FGFR3, как описано ниже.

ПРИМЕРЫ

Ниже представлены экспериментальные процедуры для соединений по настоящему изобретению. Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At - Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification," K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); and "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Выделенные соединения

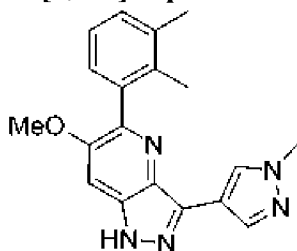
обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для анализа чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серия, ЖХ/МСД, колонка: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 2,1×50 мм, буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В в течение 3 минут при скорости потока 2,0 мл/минута.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной колонке с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) следующие:

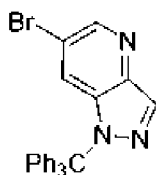
pH=2 очистки: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

pH=10 очисток: Waters XBridge C₁₈ 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см., "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

Пример 1. 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



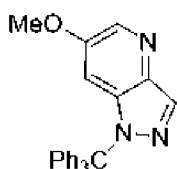
Стадия 1. 6-Бromo-1-триметил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



NaH (60% в минеральном масле, 2,46 г, 61,6 ммоль) медленно добавляли при 0°C к

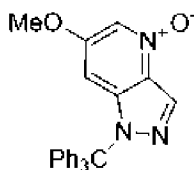
раствору 6-бром-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (10,16 г, 51,3 ммоль) в ДМФА (70 мл). После перемешивания при к.т. в течение 20 минут медленно добавляли (хлорметантриил)трибензол (15,73 г, 56,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Ее использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{19}BrN_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=440,1$ и $442,1$; найдено 440,0 и 442,0.

Стадия 2. 6-Метокси-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин



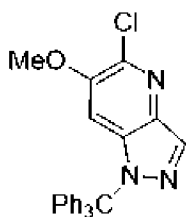
Смесь 6-бром-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (25,0 г, 56,8 ммоль), карбоната цезия (25,9 г, 79 ммоль), метанола (6,89 мл, 170 ммоль) и ^tBuXPhos Pd G3 (1,52 г, 1,7 ммоль) в толуоле (150 мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{26}H_{22}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=392,2$; найдено 392,1.

Стадия 3. 6-Метокси-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин 4-оксид



m-CPBA (14,5 г, 64,6 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 6-метокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (16,8 г, 43,0 ммоль) в ДХМ (150 мл). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакцию гасили раствором $Na_2S_2O_3$ и 1М раствором NaOH. После перемешивания при к.т. в течение 30 мин органическую фазу отделяли и промывали 3 раза 1 М раствором NaOH и 2 раза соляным раствором. Затем органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{22}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=408,2$; найдено 408,2.

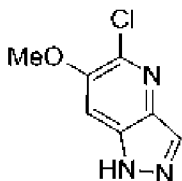
Стадия 4. 5-Хлор-6-метокси-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин



Раствор оксалилхлорида (5,36 мл, 61,3 ммоль) в ДХМ медленно добавляли при 0°C к раствору 6-метокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-4-оксида (16,65 г, 40,9 ммоль) и DIPEA (14,27 мл, 82 ммоль) в ДХМ (100 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 1

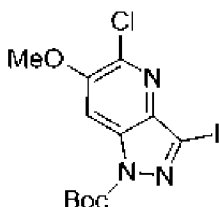
ч реакцию смесь разбавляли ДХМ и осторожно гасили водой. Органическую фазу отделяли, промывали 3 раза водой, 2 раза насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 раза рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя *in vacuo* полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=426,1$; найдено 426,2.

Стадия 5. 5-Хлор-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



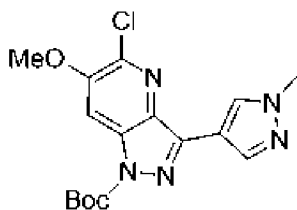
Добавляли ТФУ (29 мл, 376 ммоль) и воду (1,35 мл, 75 ммоль) к раствору 5-хлор-6-метокси-1-третил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (16 г, 37,6 ммоль) в ДХМ (75 мл). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин добавляли CH_3CN и воду и выпаривали ДХМ *in vacuo*. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Реакционную смесь дополнительно разбавляли водой и промывали 3 раза смесью EtOAc/гексан 1:1. Водную фазу отделяли и все растворители удаляли *in vacuo*. Остаток перерастворяли в ДХМ и нейтрализовали раствором NaHCO_3 . Органическую фазу дополнительно промывали 2 раза раствором NaHCO_3 , рассолом и затем сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=184,0$; найдено 184,1.

Стадия 6. трет-Бутил 5-хлор-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



NIS (6,87 г, 30,6 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (5,5 г, 30,0 ммоль) в ДМФ (60 мл). После перемешивания при 60 °С в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (6,26 мл, 44,9 ммоль) и Вос-ангидрид (8,17 г, 37,4 ммоль). После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 1 ч добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием. Твердый продукт сушили на воздухе и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClIN}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=410,0$; найдено 410,1.

Стадия 7. трет-Бутил 5-хлор-6-метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат

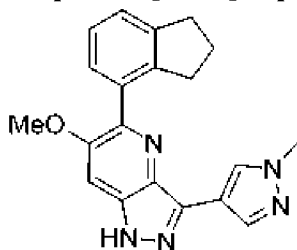


Аддукт *трет*-Бутил 5-хлоро-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (8,73 г, 21,31 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1*H*-пиразола (5,32 г, 25,6 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,48 г, 4,26 ммоль) и фосфат калия (6,79 г, 32,0 ммоль) помещали в колбу, колбу откачивали и трижды заполняли N₂. Затем добавляли 1,4-диоксан (150 мл) и воду (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для C₁₆H₁₉ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z=364,1; найдено 364,0.

Стадия 8. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

трет-Бутил 5-хлоро-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (8 мг, 0,022 ммоль), (2,3-диметилфенил)борную кислоту (4,95 мг, 0,033 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (1,7 мг, 2,2 мкмоль) и фосфат калия (9,34 мг, 0,044 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заливали N₂. После добавления 1,4-диоксана (1 мл) и воды (100 мкл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем его разбавляли CH₃CN и водой и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₁₉H₂₀N₅O (M+H)⁺: m/z=334,2; найдено 334,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,45(с, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,19-7,14 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,12-7,09 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,96 (с, 3H) ppm.

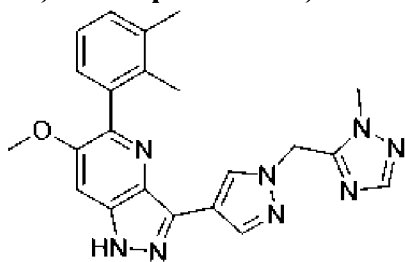
Пример 2. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



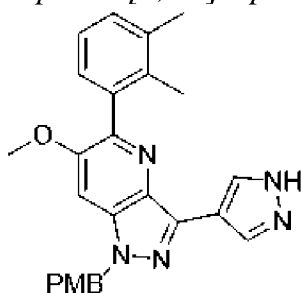
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в

примере 1, с использованием 2-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолана взамен (2,3-диметилфенил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{20}N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=346,2$; найдено 346,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,34-8,29 (с, 1H), 8,09-8,01 (с, 1H), 7,51-7,44 (с, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 3,94-3,90 (с, 3H), 3,90-3,84 (с, 3H), 2,99-2,91 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,85-2,75 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,02-1,91 (п, $J=7,4$ Гц, 2H) ppm.

Пример 3. 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(1-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



*Стадия 1. 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



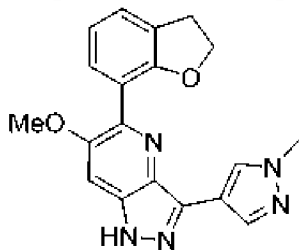
К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 69, 100 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (118 мг, 0,4 ммоль), фосфат калия (128 мг, 0,6 ммоль), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (1:1) (16 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ и перемешивали при 80°C в течение 2 часов. По истечении этого времени его охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Затем его последовательно промывали водой, насыщ. раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{26}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=440,2$; найдено 440,2.

*Стадия 2. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-3-(1-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*

К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (90 мг, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 5-(хлорометил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол (70 мг, 0,53 ммоль) и карбонат цезия (400 мг, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. По истечении этого времени его охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Затем его последовательно промывали водой, насыщ. раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы

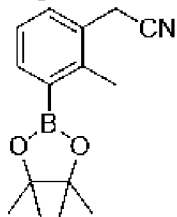
фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяют в ТФУ (1 мл) и нагревают до 80 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{23}N_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z=415,2$; найдено 415,2. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,55-8,45 (с, 1H), 8,14-8,03 (с, 1H), 7,93-7,82 (с, 1H), 7,52-7,42 (с, 1H), 7,25-7,21 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,19-7,14 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,13-7,08 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,75-5,60 (с, 2H), 3,91-3,86 (с, 2H), 3,86-3,76 (с, 3H), 2,34-2,27 (с, 3H), 2,01-1,90 (с, 3H) ppm.

Пример 4. 5-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



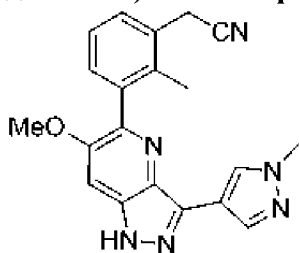
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 1, с использованием (2,3-дигидробензофуран-7-ил)бороновой кислоты вместо (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{19}H_{18}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=348,1$; найдено 348,1. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,33-8,29 (с, 1H), 8,06-8,02 (с, 1H), 7,45-7,40 (с, 1H), 7,31-7,25 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,21-7,16 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,96-6,86 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,54-4,44 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,94-3,90 (с, 3H), 3,87-3,82 (с, 3H), 3,29-3,20 (т, $J=8,7$ Гц, 2H) ppm.

Промежуточное соединение 1. 2-(2-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)фенил)ацетонитрил

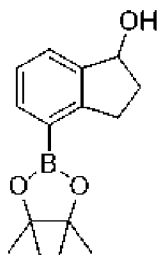


К смеси 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксбороланила] (1,28 г, 5,1 ммоль), ацетата калия (0,57 г, 5,83 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,318 г, 0,389 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор 2-(3-йод-2-метилфенил)ацетонитрила (1 г, 3,89 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100 °С в течение 3 дней. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ДХМ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта.

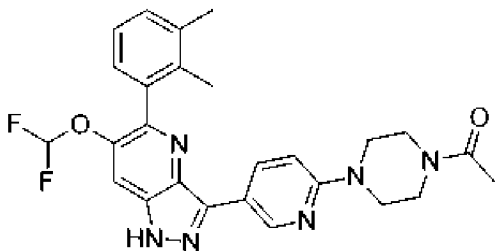
Пример 5. 2-(3-(6-Метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-

b]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрил

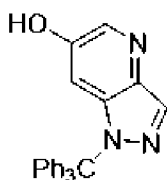
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 1, с использованием 2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)фенил)ацетонитрила (Промежуточное соединение 1) взамен (2,3-диметилфенил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{19}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=359,2$; найдено 359,2. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,33-8,22 (с, 1H), 8,05-7,95 (с, 1H), 7,53-7,48 (с, 1H), 7,47-7,41 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,30-7,25 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,13-4,05 (с, 2H), 3,92-3,87 (с, 3H), 3,85-3,80 (с, 3H), 2,08-2,01 (с, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 2. 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол

К смеси 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксобороланила] (626 мг, 2,46 ммоль), ацетата калия (322 мг, 3,29 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекс с дихлорометаном (1:1) (201 мг, 0,246 ммоль) в атмосфере азота добавляли раствор 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (350 мг, 1,643 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ДХМ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта.

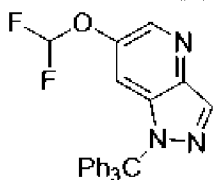
Пример 6. 1-(4-(5-(6-(Дифторометокси)-5-(2,3-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он

Стадия 1. 1-Тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ол



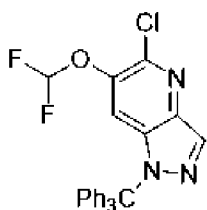
Смесь 6-бром-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 1, стадия 1; 20 г, 45,4 ммоль), KOH (12,74 г, 227 ммоль) и ^tBuXPhos Pd G3 (0,727 г, 0,908 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) воде (100 мл) нагревали при 100°C в течение 3 часов. После этого охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₂₅H₂₀N₃O (M+H)⁺: m/z=378,2; найдено 378,1.

Стадия 2. 6-(Дифторометокси)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К смеси 1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ола (17 г, 45 ммоль) и KOH (12,62 г, 225 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) и воде (10 мл) добавляли диэтил(бромдиформетил)фосфонат (16,02 мл, 90 ммоль) при 0 °C. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для C₂₆H₂₀F₂N₃O (M+H)⁺: m/z=428,2; найдено 428,2.

Стадия 3. 5-Хлоро-6-(дифторометокси)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

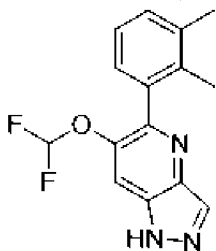


3-Хлорбензопероксоевую кислоту (7,64 г, 33,2 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 6-(дифторометокси)-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (7,1 г, 16,61 ммоль) в ДХМ (100 мл). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь обрабатывали раствором Na₂S₂O₃ и 1М раствором NaOH. После перемешивания при к.т. в течение 30 мин органическую фазу отделяли и промывали 3 раза 1 М раствором NaOH и 2 раза соляным раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*.

Полученный продукт растворяли в ДХМ (100 мл). К этому раствору последовательно добавляли DIEA (7,25 мл, 41,5 ммоль) и оксалилхлорид (2,91 мл, 33,2

ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и осторожно обрабатывали водой. Органическую фазу отделяют, промывают 3 раза водой, 2 раза насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 раза рассолом и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя *in vacuo* неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=462,1$; найдено 462,1.

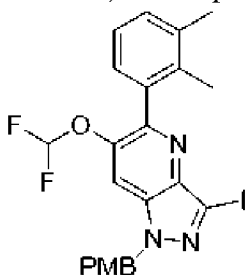
Стадия 4. 6-(дифторометокси)-5-(2,3-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



5-Хлоро-6-(дифторометокси)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (2,2 г, 4,76 ммоль), (2,3-диметилфенил)борную кислоту (1,072 г, 7,14 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (0,38 г, 0,47 ммоль) и K_3PO_4 (2,1 г, 9,53 ммоль) помещали в колбу, колбу вакуумировали и трижды заливали N_2 . После добавления 1,4-диоксана (20 мл) и воды (2 мл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc . Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*.

Неочищенный материал растворяли в ТФУ (2 мл), ДХМ (10 мл) и воде (2 мл). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин добавляли CH_3CN и воду и выпаривали ДХМ *in vacuo*. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Реакционную смесь дополнительно разбавляли водой и промывали 3 раза смесью EtOAc /гексан 1:1. Водную фазу отделяли и все растворители удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в ДХМ и нейтрализовали раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывали 2 раза раствором NaHCO_3 , 1 раз соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=290,1$; найдено 290,1.

Стадия 5. 6-(дифторометокси)-5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

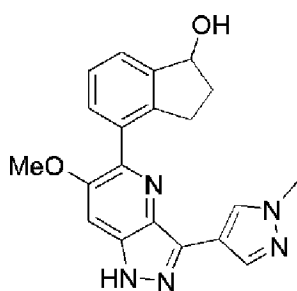


1-Йодопирролидин-2,5-дион (1,5 г, 6,57 ммоль) добавляли к раствору 6-(дифторметокси)-5-(2,3-диметилфенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (1,9 г, 6,57 ммоль) в ДМФА (25 мл). После перемешивания при 80 °С в течение 1 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли Cs₂CO₃ (5,35 г, 16,42 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,714 мл, 13,14 ммоль). После дополнительного перемешивания при 80 °С в течение 1 часа добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для C₂₃H₂₁F₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=536,1; найдено 536,1.

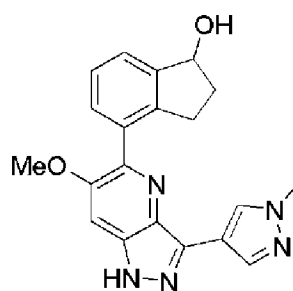
Стадия 6. 1-(4-(5-(6-(дифторометокси)-5-(2,3-диметилфенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он

Раствор 6-(дифторометокси)-5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (27 мг, 0,050 ммоль), 1-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (56 мг, 0,17 ммоль), Xphos Pd G2 (4 мг, 5 мкмоль), фосфата калия (44 мг, 0,21 ммоль) в воде (0,100 мл) и диоксане (1 мл) нагревали до 80 °С в течение 2 часов. После этого охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в трифторметансульфоновой кислоте (0,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли CH₃CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₆H₂₇F₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=493,2; найдено 493,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,47 (с, 1H), 9,16 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,50 (дд, *J*=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,46-7,01 (м, 5H), 3,66-3,58 (м, 8H), 2,35 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,02 (с, 3H) ppm.

Пример 7 и Пример 8. 4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ол, два энантиомера



пик 1



пик 2

трет-Бутил 5-хлоро-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (35 мг, 0,096 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ол (32 мг, 0,12 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (15 мг, 0,02 ммоль) и фосфат калия (30 мг, 0,14 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды

заполняли N_2 . После добавления 1,4-диоксана (2 мл) и воды (200 мкл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ДХМ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали с помощью Biotage Isolera.

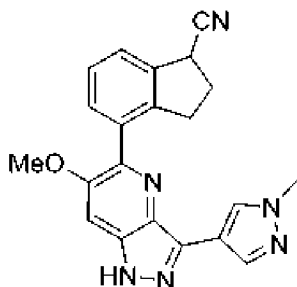
Очищенный материал повторно растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл). После добавления карбоната цезия (31,3 мг, 0,096 ммоль) и морфолина (0,3 мл) реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ДХМ, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали *in vacuo*.

Затем два энантиомера разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Lux 5um Amylose-1, 21,2×250 мм, элюируя 25% EtOH в гексане, при скорости потока 20 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}=15,4$ мин, $t_{R, \text{пик } 2}=17,6$ мин). После выпаривания растворителей *in vacuo* оба энантиомера очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукты выделяли в виде солей ТФУ.

Пример 7. Пик 1: ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{20}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=362,2; найдено 362,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,32-8,25 (с, 1H), 8,07-8,00 (с, 1H), 7,49-7,44 (с, 1H), 7,41-7,38 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,38-7,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 5,18-5,09 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,95-3,88 (с, 3H), 3,88-3,82 (с, 3H), 2,87-2,75 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,35-2,28 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 1H) ppm.

Пример 8. Пик 2: ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{20}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=362,2; найдено 362,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,33-8,28 (с, 1H), 8,06-8,02 (с, 1H), 7,49-7,45 (с, 1H), 7,42-7,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 5,19-5,07 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,93-3,89 (с, 3H), 3,89-3,85 (с, 3H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,36-2,22 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 1H) ppm.

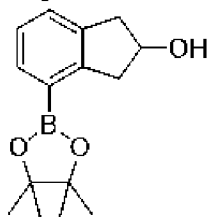
Пример 9. 4-(6-Метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил



Метансульфонилхлорид (5 мг, 0,04 ммоль) добавляли к раствору триэтиламина (6,04 мкл, 0,043 ммоль) и *трет*-бутил 5-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение из Примера 8, 10 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (1 мл). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля, фильтр промывали ДХМ и метанолом, органические фракции объединяли и растворитель выпаривали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в ДМФА (1 мл) и добавляли цианид

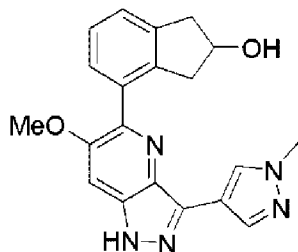
калия (2,82 мг, 0,043 ммоль) и 18-краун-6 (11 мг, 0,043 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч, затем добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали рассолом и растворитель выпаривали *in vacuo*. Полученный материал растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем его разбавляли CH₃CN и водой и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₁H₁₉N₆O (M+H)⁺: m/z=371,2; найдено 371,2.

Промежуточное соединение 3. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол



Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Промежуточном соединении 2, с использованием 4-бromo-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола вместо 4-бromo-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола в качестве исходного материала.

Пример 10. 4-(6-метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол



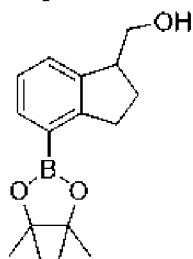
пик 2

трет-Бутил 5-хлоро-6-метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат (35 мг, 0,096 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол (32 мг, 0,12 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (15 мг, 0,02 ммоль) и фосфат калия (30 мг, 0,14 ммоль) помещали в пробирку, пробирку откачивали и трижды заполняли N₂. После добавления 1,4-диоксана (2 мл) и воды (200 мкл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ДХМ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали с помощью Biotage Isolera.

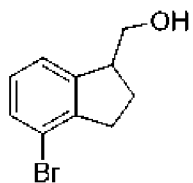
Два энантиомера разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex LUX Cellulose-1, 5 мкм, 21,2×250 мм, элюируя 20% IPA (содержащим 2 мМ

NH₃) в гексанах, при скорости потока 65 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}$ =6,5 мин, $t_{R, \text{пик } 2}$ =7,5 мин). Собирали пик 2 и растворители выпаривали *in vacuo*. Полученный материал повторно растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл). После добавления карбоната цезия (31,3 мг, 0,096 ммоль) и морфолина (0,3 мл) реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH₃CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₀H₂₀N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=362,2; найдено 362,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,35-8,29 (с, 1H), 8,08-8,03 (с, 1H), 7,48-7,45 (с, 1H), 7,34-7,28 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 3,94-3,90 (с, 3H), 3,89-3,84 (с, 3H), 3,21-3,11 (дд, *J*=16,0, 6,0 Гц, 1H), 3,09-3,00 (дд, *J*=16,4, 5,9 Гц, 1H), 2,88-2,78 (дд, *J*=16,0, 3,6 Гц, 1H), 2,71-2,64 (дд, *J*=16,4, 3,6 Гц, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 4. (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанол



Стадия 1. (4-Бromo-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанол



1M раствор LiHMDS (29,6 мл, 29,6 ммоль) в ТГФ медленно добавляли к суспензии хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (10,15 г, 29,6 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0 °С. После перемешивания этого раствора при 0 °С в течение 1 часа медленно добавляли раствор 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (5,0 г, 23,7 ммоль) в ТГФ (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем реакцию гасили водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera.

1M раствор BBr₃ (21,2 мл, 21,2 ммоль) в ДХМ добавляли к раствору вышеуказанного очищенного материала в ДХМ (50 мл) при -78 °С. После перемешивания при этой температуре в течение 1 часа реакцию гасили водой и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera.

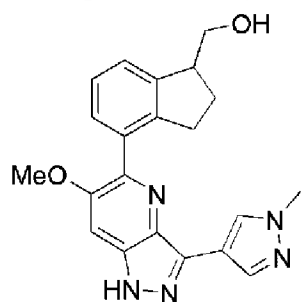
К раствору полученного выше материала в смеси ТГФ (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли NaBH₄ (0,630 г, 16,7 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при к.т. в течение 1 ч добавляли воду. Желаемый продукт экстрагировали EtOAc, органическую

фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

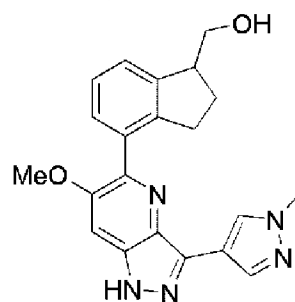
Стадия 2. (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанол

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Промежуточном соединении 2, с использованием (4-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанола вместо 4-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола в качестве исходного материала.

Пример 11 и Пример 12. (4-(6-Метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанол, два энантиомера



пик 1



пик 2

Эти соединения были приготовлены в соответствии с процедурами, описанными в Примере 7, с использованием (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанола (Промежуточное соединение 4) вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола в качестве исходного материала.

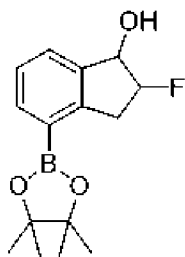
Два энантиомера разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Lux 5um Amylose-1, 21,2×250 мм, элюируя 60% EtOH в гексане, при скорости потока 20 мл/мин, $t_{R, \text{пик 1}}=4,2$ мин, $t_{R, \text{пик 2}}=7,6$ мин). После выпаривания растворителей *in vacuo* оба энантиомера очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукты выделяли в виде солей ТФУ.

Пример 11. Пик 1: ЖХМС рассчитана для $C_{21}H_{22}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=376,2$; найдено 376,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,34-8,28 (с, 1H), 8,07-8,00 (с, 1H), 7,49-7,45 (с, 1H), 7,36-7,34 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,31-7,28 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,27-7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,95-3,89 (с, 3H), 3,89-3,84 (с, 3H), 3,74-3,66 (дд, $J=10,4, 5,8$ Гц, 1H), 3,58-3,51 (дд, $J=10,4, 7,3$ Гц, 1H), 3,34-3,20 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,83-2,74 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,23-2,06 (дк, $J=14,6, 7,3$ Гц, 1H), 1,87-1,71 (дк, $J=14,4, 7,6$ Гц, 1H) ppm.

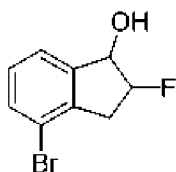
Пример 12. Пик 2: ЖХМС рассчитана для $C_{21}H_{22}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=376,2$; найдено 376,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,34-8,29 (с, 1H), 8,09-8,01 (с, 1H), 7,48-7,44 (с, 1H), 7,37-7,34 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,32-7,27 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,25-7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,94-3,87 (с, 3H), 3,88-3,83 (с, 3H), 3,74-3,67 (дд, $J=10,4, 5,8$ Гц, 1H), 3,58-3,50 (дд, $J=10,4, 7,3$ Гц, 1H),

3,35-3,23 (п, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,86-2,68 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,19-2,05 (дк, $J=14,5, 7,2$ Гц, 1H), 1,86-1,73 (м, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 5. 2-Фторо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол



Стадия 1. 4-Бром-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол



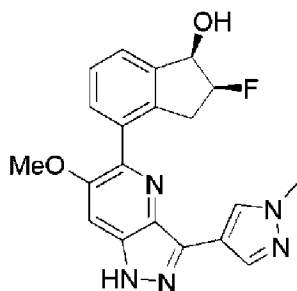
Селектфлуор (671 мг, 1,9 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (200 мг, 0,948 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). После перемешивания реакционной смеси при кипячении с обратным холодильником в течение ночи растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera.

К раствору вышеуказанного очищенного материала в смеси ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли NaBH₄ (62 мг, 1,6 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при к.т. в течение 1 ч добавляли воду. Желаемый продукт экстрагировали EtOAc, органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-Фторо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Промежуточном соединении 2, с использованием 4-бром-2-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола вместо 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола в качестве исходного материала. Промежуточное соединение 5 было выделено в виде цис-изомера только со следами транс-изомера.

Пример 13. 2-фторо-4-(6-метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол

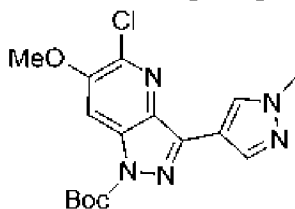


пик 2

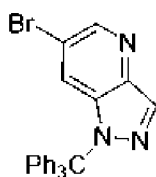
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 7, с использованием 2-фторо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола (Промежуточное соединение 5) вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола в качестве исходного материала

Два энантиомера разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Lux 5um Amylose-1, 21,2×250 мм, элюируя 35% EtOH в гексане, при скорости потока 20 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}$ = 7,8 мин, $t_{R, \text{пик } 2}$ = 9,8 мин). Пик 2 был собран. После выпаривания растворителей *in vacuo* продукт очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{19}FN_5O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 380,2; найдено 380,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,35-8,31 (с, 1H), 8,07-8,04 (с, 1H), 7,51-7,47 (с, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 5,28-5,13 (м, 1H), 5,13-5,07 (м, 1H), 3,94-3,89 (с, 3H), 3,89-3,86 (с, 3H), 3,24-3,06 (ддд, J = 35,5, 17,3, 4,1 Гц, 1H), 2,97-2,86 (дд, J = 22,2, 17,0 Гц, 1H) ppm. Рентгеновское исследование монокристалла выполняли для Промежуточного соединения 5, которое представляет собой цис-изомер, и определяли его абсолютную стереохимию, подтверждающую абсолютную стереохимию указанного в заголовке соединения.

*Получение трет-бутил 5-хлоро-6-метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата, который используется в качестве исходного материала в этом Примере, описан ниже:*



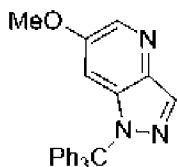
*Стадия 1. 6-Бromo-1-третил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



NaH (60% в минеральном масле, 2,46 г, 61,6 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 6-бром-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (10,16 г, 51,3 ммоль) в ДМФА (70 мл). После

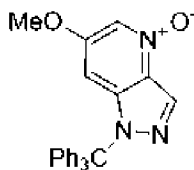
перемешивания при к.т. в течение 20 минут медленно добавляли (хлорметантриил)трибензол (15,73 г, 56,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Ее использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{19}BrN_3$ $(M+H)^+$: $m/z=440,1$ и $442,1$; найдено $440,0$ и $442,0$.

Стадия 2. 6-Метокси-1-тримил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



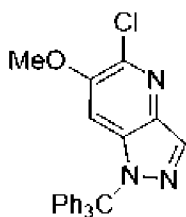
Смесь 6-бром-1-тримил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (25,0 г, 56,8 ммоль), карбоната цезия (25,9 г, 79 ммоль), метанола (6,89 мл, 170 ммоль) и $^tBuXPhos$ Pd G3 (1,52 г, 1,7 ммоль) в толуоле (150 мл) нагревали при $80^\circ C$ в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{26}H_{22}N_3O$ $(M+H)^+$: $m/z=392,2$; найдено $392,1$.

Стадия 3. 6-Метокси-1-тримил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин 4-оксид



m-CPBA (14,5 г, 64,6 ммоль) медленно добавляли при $0^\circ C$ к раствору 6-метокси-1-тримил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (16,8 г, 43,0 ммоль) в ДХМ (150 мл). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакцию гасили раствором $Na_2S_2O_3$ и 1M раствором NaOH. После перемешивания при к.т. в течение 30 мин органическую фазу отделяли и промывали 3 раза 1 M раствором NaOH и 2 раза соляным раствором. Затем органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{22}N_3O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=408,2$; найдено $408,2$.

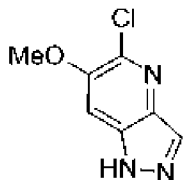
Стадия 4. 5-Хлоро-6-метокси-1-тримил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



Раствор оксалилхлорида (5,36 мл, 61,3 ммоль) в ДХМ медленно добавляли при $0^\circ C$ к раствору 6-метокси-1-тримил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-оксида (16,65 г, 40,9 ммоль) и DIPEA (14,27 мл, 82 ммоль) в ДХМ (100 мл). После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ и осторожно гасили водой. Органическую фазу

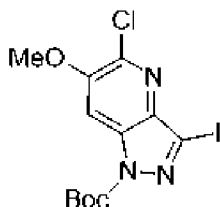
отделяли, промывали 3 раза водой, 2 раза насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 раза рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя *in vacuo* полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=426,1$; найдено 426,2.

Стадия 5. 5-Хлор-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



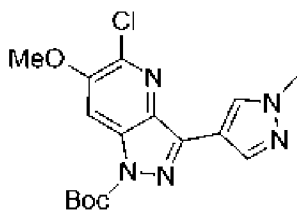
Добавляли ТФУ (29 мл, 376 ммоль) и воду (1,35 мл, 75 ммоль) к раствору 5-хлор-6-метокси-1-третил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (16 г, 37,6 ммоль) в ДХМ (75 мл). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин добавляли CH_3CN и воду и выпаривали ДХМ *in vacuo*. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Реакционную смесь дополнительно разбавляли водой и промывали 3 раза смесью EtOAc /гексан 1:1. Водную фазу отделяли и все растворители удаляли *in vacuo*. Остаток перерастворяли в ДХМ и нейтрализовали раствором NaHCO_3 . Органическую фазу дополнительно промывали 2 раза раствором NaHCO_3 , рассолом и затем сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=184,0$; найдено 184,1.

Стадия 6. трет-Бутил 5-хлор-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



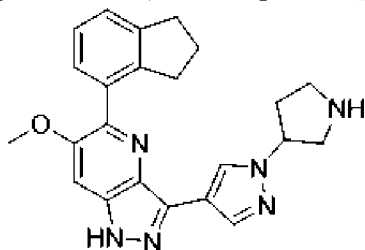
NIS (6,87 г, 30,6 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (5,5 г, 30,0 ммоль) в ДМФ (60 мл). После перемешивания при 60 °С в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (6,26 мл, 44,9 ммоль) и Boc -ангидрид (8,17 г, 37,4 ммоль). После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 1 ч добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием. Твердый продукт сушили на воздухе и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClIN}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=410,0$; найдено 410,1.

Стадия 7. трет-Бутил 5-хлор-6-метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат

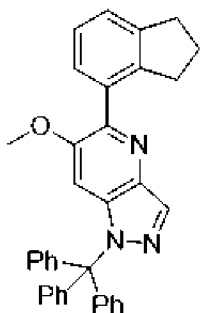


Аддукт *трет*-Бутил 5-хлоро-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (8,73 г, 21,31 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1*H*-пиразола (5,32 г, 25,6 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,48 г, 4,26 ммоль) и фосфат калия (6,79 г, 32,0 ммоль) помещали в колбу, колбу откачивали и трижды заполняли N₂. Затем добавляли 1,4-диоксан (150 мл) и воду (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для C₁₆H₁₉ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z=364,1; найдено 364,0.

Пример 14. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



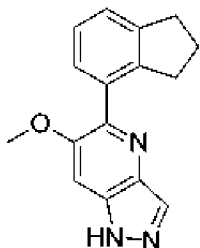
Стадия 1. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



5-Хлоро-6-метокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (Пример 1, Стадия 4, 0,50 г, 1,174 ммоль), 2-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан (0,32 г, 1,31 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (102 мг, 0,13 ммоль) и фосфат калия (274 мг, 1,3 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заполняли N₂. После добавления 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл) реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью

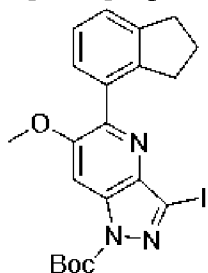
Biotage Isolera с получением белого твердого вещества (0,59 г, 99%). ЖХМС рассчитана для $C_{35}H_{30}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=508,2$; найдено 508,1.

Стадия 2. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин



5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-третил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (0,58 г, 1,143 ммоль) в смеси ДХМ (10 мл) и ТФУ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, растворяли в ДХМ и нейтрализовали раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением белого твердого вещества (0,2 г, 66%). ЖХМС рассчитана для $C_{16}H_{16}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=266,1$; найдено 266,1.

Стадия 3. трет-Бутил 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин-1-карбоксилат



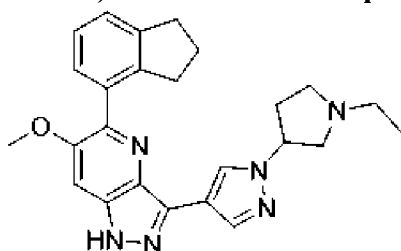
NIS (0,220 г, 0,978 ммоль) добавляли в раствор 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (0,20 г, 0,754 ммоль) в ДМФ (10 мл). После перемешивания при 80 °С в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2,2 ммоль) и Вос-ангидрид (0,411 г, 1,885 ммоль). После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 1 ч добавляли воду, выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием и сушили на воздухе. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением белого твердого вещества (0,29 г, 78%). ЖХМС рассчитана для $C_{21}H_{23}IN_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=492,1$; найдено 492,1.

Стадия 4. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин

трет-Бутил 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат (0,10 г, 0,204 ммоль), (1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)борную кислоту (0,114 г, 0,407 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (17 мг, 22 мкмоль) и фосфат калия (40 мг, 0,18 ммоль) помещали в пробирку, пробирку откачивали и трижды заполняли N_2 . После добавления 1,4-диоксана (3

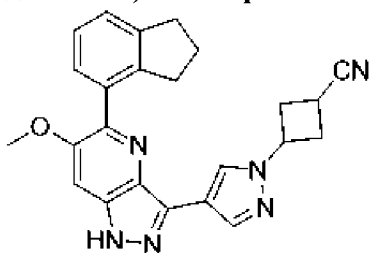
мл) и воды (300 мкл) реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. К полученному остатку добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли CH₃CN и водой и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₃H₂₅N₆O (M+H)⁺: m/z=401,1; найдено 401,1.

Пример 15. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(1-(1-этилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



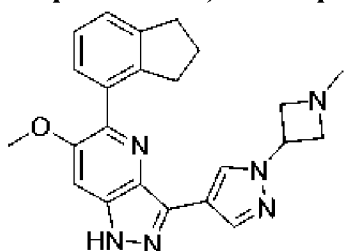
Ацетальдегид (11 мг, 0,24 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (25 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (25 мг, 0,062 ммоль) и одну каплю уксусной кислоты в ДХЭ (1 мл). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь затем разбавляли CH₃CN и водой и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₅H₂₉N₆O (M+H)⁺: m/z=429,1; найдено 429,1.

Пример 16. 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрил

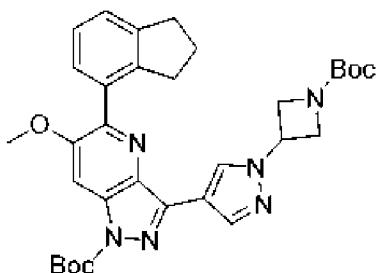


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила вместо (1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₄H₂₃N₆O (M+H)⁺: m/z=411,2; найдено 411,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,44-8,37 (с, 1H), 8,20-8,15 (с, 1H), 7,50-7,44 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,25-7,20 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,39-5,27 (п, J=8,0 Гц, 1H), 3,92-3,82 (с, 3H), 3,02-2,88 (м, 4H), 2,85-2,73 (м, 4H), 2,06-1,91 (п, J=7,4 Гц, 3H) ppm.

Пример 17. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

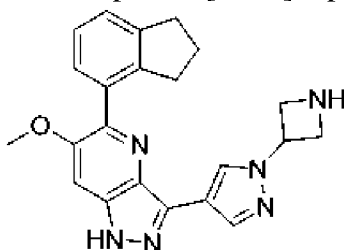


Стадия 1. трет-Бутил 3-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием *трет*-бутил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата вместо (1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)борной кислоты в качестве исходного материала. LCMS рассчитано для $C_{32}H_{39}N_6O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=587,3$; Найдено: 587,3.

Стадия 2. 3-(1-(Азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



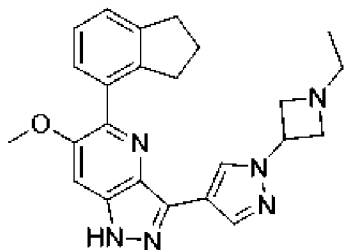
Раствор *трет*-бутил 3-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилата (0,14 г, 0,239 ммоль) в смеси ДХМ (2 мл) и TFA (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для $C_{22}H_{23}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=387,2$; найдено 387,2.

Стадия 3. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

Раствор формальдегида (0,02 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (25 мг, 0,12

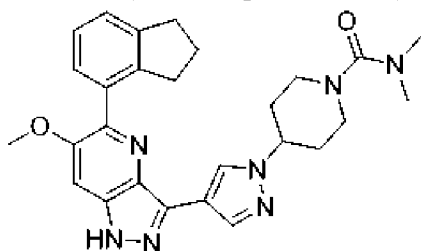
ммоль) добавляли к раствору 3-(1-(азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (24 мг, 0,062 ммоль) и одну каплю уксусной кислоты в ДХЭ (1 мл). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь затем разбавляли CH_3CN и водой и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=401,2$; найдено 401,2. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,97-12,91 (с, 1H), 8,50-8,39 (с, 1H), 8,16-8,10 (с, 1H), 7,51-7,45 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 1H), 5,16-5,00 (дт, $J=13,6, 6,7$ Гц, 1H), 3,90-3,83 (с, 3H), 3,75-3,65 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,01-2,89 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,88-2,77 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,36-2,29 (с, 3H), 2,03-1,90 (дт, $J=14,8, 7,4$ Гц, 2H) ppm.

Пример 18. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-(1-этилазетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

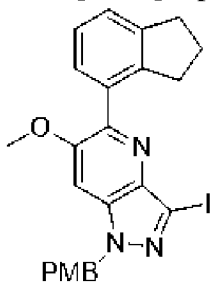


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 17, с использованием ацетальдегида вместо формальдегида в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=415,2$; найдено 415,2.

Пример 19. 4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-1-карбоксамид



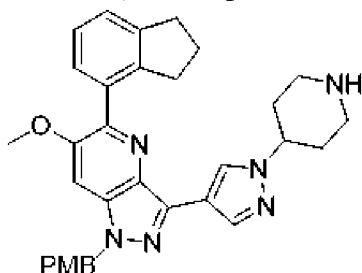
Стадия 1. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



1-(Хлорометил)-4-метоксибензол (0,149 г, 0,951 ммоль) добавляли в смесь 5-(2,3-

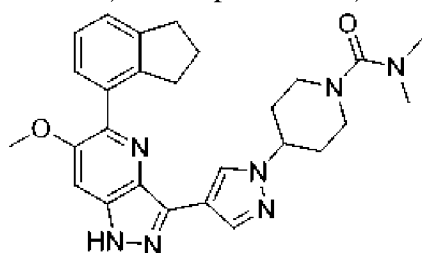
дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 14, Стадия 3, 0,31 г, 0,792 ммоль) и карбоната цезия (500 мг, 1,54 ммоль) в ДМФ (5 мл). После перемешивания при 80 °С в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera (0,40, 99%). ЖХМС рассчитана для C₂₄H₂₃IN₃O₂ (M+H)⁺: m/z=512,1; найдено 512,1.

Стадия 2. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-тиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]тиридин



5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (0,200 г, 0,391 ммоль), *трет*-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,177 г, 0,469 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (17 мг, 22 мкмоль) и фосфат калия (100 мг, 0,44 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заполняли N₂. После добавления 1,4-диоксана (3 мл) и воды (300 мкл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. После очистки с помощью Biotage Isolera к очищенному материалу добавляли ДХМ (1 мл) и TFA (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и нейтрализовали раствором NaHCO₃. Продукт экстрагировали ДХМ, органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₃₂H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=535,2; найдено 535,2.

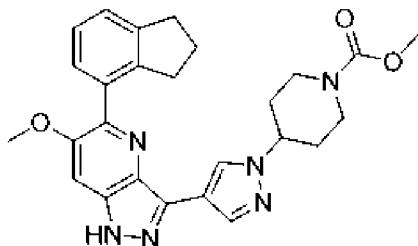
Стадия 3. 4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-тиразоло[4,3-*b*]тиридин-3-ил)-1*H*-тиразол-1-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-1-карбоксамида



К раствору 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (10 мг, 0,019 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и Et₃N (0,02 мл) добавляли диметилкарбаминхлорид (10 мг, 0,094

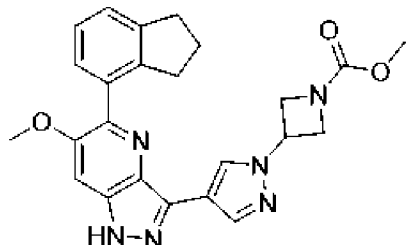
ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К неочищенному материалу добавляли ТФУ (1 мл) и полученный раствор нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляли CH₃CN и водой и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₇H₃₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z=486,2; найдено 486,2.

Пример 20. Метил 4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

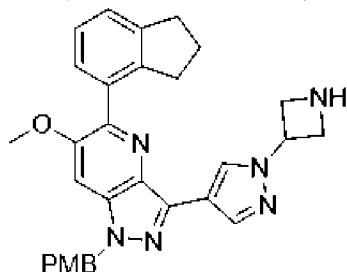


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 19, с использованием метилхлорформиата вместо диметилкарбаминхлорида. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=473,2; найдено 473,2.

Пример 21. Метил 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



Стадия 1. 3-(1-(Азетидин-3-ил)-1*H*-тиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-тиразоло[4,3-*b*]пиридин

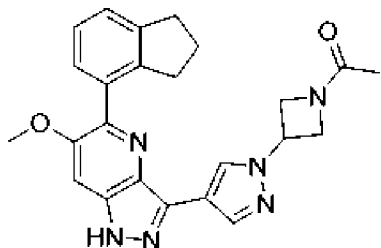


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 19, с использованием *трет*-бутил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата. ЖХ-МС рассчитана для C₃₀H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=507,2; найдено 507,2.

Стадия 2. Метил 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

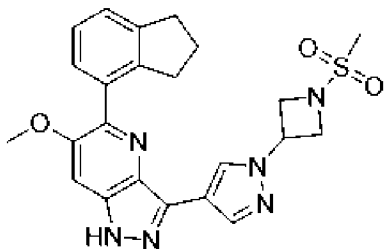
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 19, с использованием 3-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина вместо 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина, и используя метилхлорформиат вместо диметилкарбаминхлорида. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{25}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=445,1$; найдено 445,1.

Пример 22. 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он



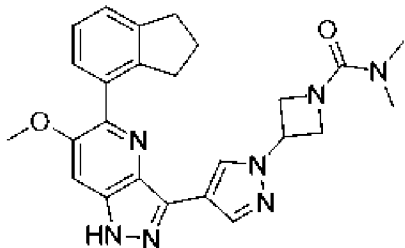
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 21, с использованием ацетилхлорида вместо метилхлорформиата. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{25}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=429,1$; найдено 429,1.

Пример 23. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 21, с использованием метансульфонилхлорида вместо метилхлорформиата. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{25}N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=465,1$; найдено 465,1.

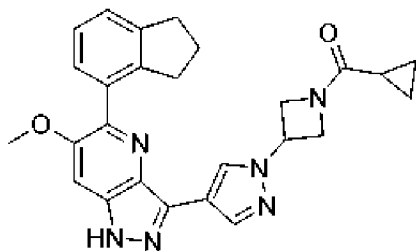
Пример 24. 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилазетидин-1-карбоксамид



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 21, с использованием диметилкарбаминхлорида вместо метилхлорформиата. Продукт

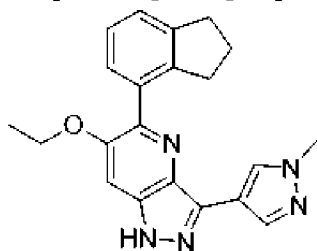
выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{28}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z=458,1; найдено 458,1.

Пример 25. Циклопропил(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)метанон

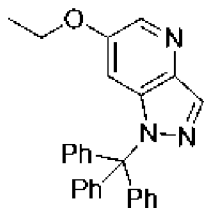


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 21, с использованием циклопропанкарбонилхлорида вместо метилхлорформиата. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{27}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=455,1; найдено 455,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,52-8,44 (с, 1H), 8,26-8,16 (с, 1H), 7,51-7,43 (с, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,25-7,18 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 5,52-5,41 (м, 1H), 4,75-4,69 (м, 1H), 4,60-4,52 (м, 1H), 4,36-4,26 (т, *J*=9,1 Гц, 1H), 4,21-4,11 (дд, *J*=10,1, 5,1 Гц, 1H), 3,90-3,84 (с, 3H), 3,01-2,93 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,85-2,77 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,03-1,90 (п, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,66-1,53 (м, 1H), 0,82-0,70 (м, 4H) ppm.

Пример 26. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-этокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

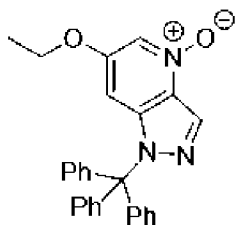


Стадия 1. 6-Этокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



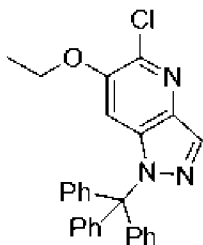
Смесь 6-бром-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (2,5 г, 5,7 ммоль), карбоната цезия (2,6 г, 8 ммоль), этанола (0,7 мл, 12 ммоль) и ^tBuXPhos Pd G3 (0,15 г, 0,17 ммоль) в толуоле (30 мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и сырой материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{24}N_3O$ (M+H)⁺: m/z=406,1; найдено 406,1.

Стадия 2. 6-Этокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин 4-оксид



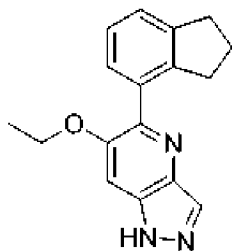
К раствору 6-этокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (1,08 г, 2,66 ммоль) в 10 мл ДХМ при 0 °С добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (1,5 г, 6,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и органическую фазу промывали раствором Na₂S₂O₃, а затем раствором NaHCO₃. После концентрирования растворителя *in vacuo* неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением твердого вещества белого цвета (0,80 г, 71%). ЖХ-МС рассчитана для C₂₇H₂₄N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=422,1; найдено 422,1.

Стадия 3. 5-Хлоро-6-этокси-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



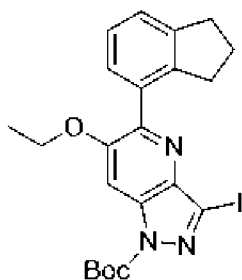
К раствору 6-этокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-4-оксида (0,80 г, 1,9 ммоль) в 20 мл ДХМ добавляли 1,0 мл Et₃N. Смесь охлаждали до 0 °С на бане со льдом и медленно добавляли оксалилхлорид (0,60 г, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем нейтрализовали раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением белого твердого вещества (0,26 г, 31%). ЖХ-МС рассчитана для C₂₇H₂₃ClN₃O (M+H)⁺: m/z=440,2; найдено 440,2.

Стадия 4. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-этокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием 5-хлоро-6-этокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина вместо 5-хлоро-6-метокси-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина. ЖХ-МС рассчитана для C₁₇H₁₈N₃O (M+H)⁺: m/z=280,1; найдено 280,1.

Стадия 5. трет-Бутил 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-этокси-3-йодо-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат

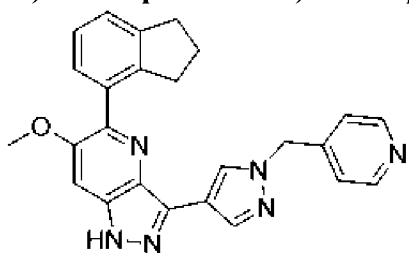


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 21, стадия 2, с использованием 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-этоксид-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина вместо 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метоксид-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{25}IN_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=506,1$; найдено 506,1.

Стадия 6. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-этоксид-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

Смесь 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (20 мг, 0,096 ммоль), *трет*-бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-этоксид-3-йодо-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (7 мг, 0,014 ммоль), X-Phos Pd G2 (4 мг, 0,001 ммоль) и K_3PO_4 (10 мг, 0,05 ммоль) смешивали с диоксаном (1 мл) и водой (0,1 мл) и реакцию смесь нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали и добавляли 2 мл 4 н. HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 часа перед концентрацией *in vacuo*. Затем остаток растворяли в смеси CH_3CN и воды, и продукт очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=360,1$; найдено 360,1.

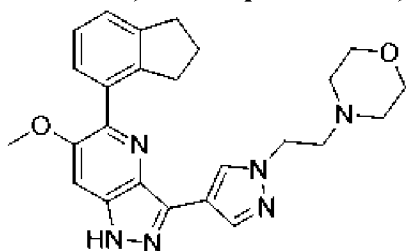
Пример 27. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метоксид-3-(1-(пиридин-4-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



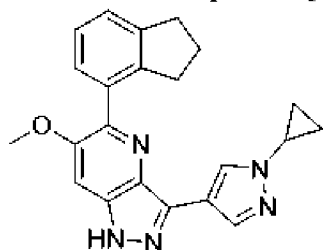
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием 4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)пиридина вместо (1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)борной кислоты в качестве исходного материала.

Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{23}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=423,1$; найдено 423,1.

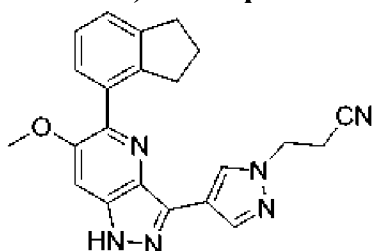
Пример 28. 4-(2-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метоксид-1*H*-пиразоло[4,3-

***b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)морфолин**

Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием 4-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)морфолина вместо (1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{29}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=445,1$; найдено 445,1.

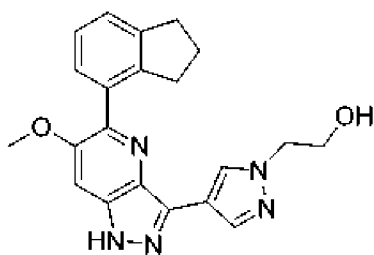
Пример 29. 3-(1-Циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-1*H*-пиразола вместо (1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{22}N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=372,1$; найдено 372,1.

Пример 30. 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрил

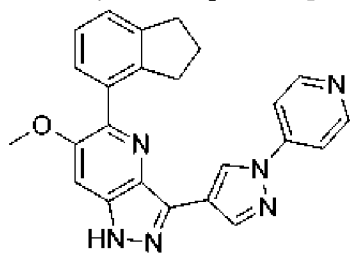
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрила вместо (1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{21}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=385,1$; найдено 385,1.

Пример 31. 2-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ол



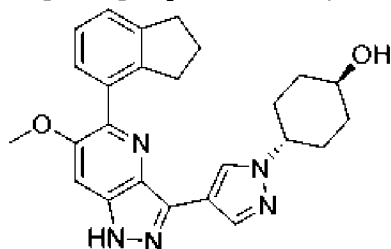
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ола вместо (1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=376,1$; найдено 376,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,38-8,30 (с, 1H), 8,11-8,04 (с, 1H), 7,50-7,42 (с, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H), 4,29-4,17 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,92-3,83 (с, 3H), 3,79-3,73 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,00-2,91 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,84-2,78 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,07-1,92 (п, $J=7,5$ Гц, 2H) ppm.

Пример 32. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пиридин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



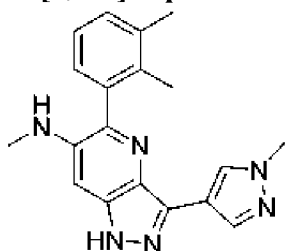
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил) пиридина вместо (1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{21}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=409,1$; найдено 409,1.

Пример 33. (*транс*)-4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклогексан-1-ол

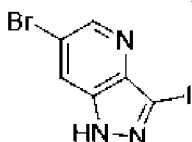


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием ((*транс*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1*H*-пиразола вместо (1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=430,1$; найдено 430,1.

Пример 34. 5-(2, 3-Диметилфенил)-*N*-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амин

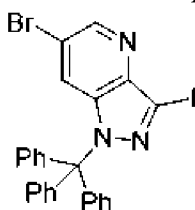


*Стадия 1. 6-Бром-3-йод-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



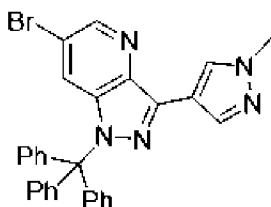
К раствору 6-бром-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (8,0 г, 40,4 ммоль) в 60 мл ДМФА добавляли 1-йодопирролидин-2,5-дион (7,69 г, 44,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (300 мл) и перемешивали еще 10 мин. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. Его сушили на воздухе и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_6H_4BrIN_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=323,9$; найдено 323,9.

*Стадия 2. 6-Бromo-3-йодо-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



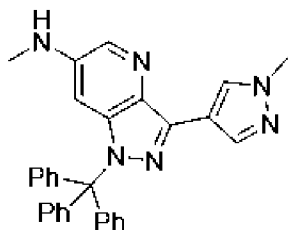
К суспензии NaH (1,63 г, 40,8 ммоль) в ДМФ (100 мл) при 0 °С добавляли раствор 6-бром-3-йод-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (12,0 г, 37,0 ммоль) в 20 мл ДМФА по каплям. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Затем смесь снова охлаждали до 0 °С и обрабатывали раствором (хлорметантриил)трибензола (11,4 г, 40,8 ммоль) в 20 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{18}BrIN_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=566,0$; найдено 566,0.

*Стадия 3. 6-Бromo-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



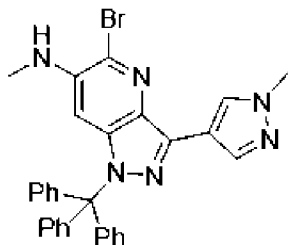
6-Бром-3-йод-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (5,0 г, 8,83 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (1,837 г, 8,83 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,7 г, 0,883 ммоль) и фосфат калия (2,81 г, 13,25 ммоль) помещали в круглодонную колбу, вакуумировали и трижды заливали N₂. Затем добавляли 1,4-диоксан (100 мл) и воду (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Раствор промывают соляным раствором, сушат и концентрируют. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₉H₂₃BrN₅ (M+H)⁺: m/z=520,2; найдено 520,2.

*Стадия 4. N-Метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амин*



Флакон для микроволновки, содержащий 6-бром-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (0,460 г, 0,884 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,069 г, 0,088 ммоль) и карбонат цезия (0,576 г, 1,768 ммоль) герметизировали, откачивали и трижды заполняли азотом. Добавляли 1,4-диоксан (12 мл) и раствор метанамина (1,105 мл, 2,210 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₀H₂₇N₆ (M+H)⁺: m/z=471,2; найдено 471,2.

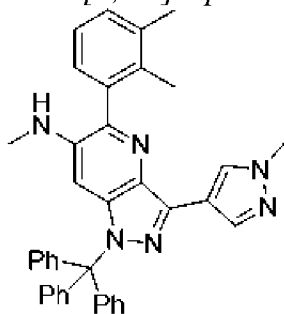
*Стадия 5. 5-Бromo-N-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амин*



К раствору *N*-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-тритил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амина (300 мг, 0,638 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NBS (125 мг, 0,701 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем обрабатывали водой. Продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₀H₂₆BrN₆

(M+H)⁺: m/z=549,2; найдено 549,2.

Стадия 6. 5-(2,3-Диметилфенил)-N-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-амин

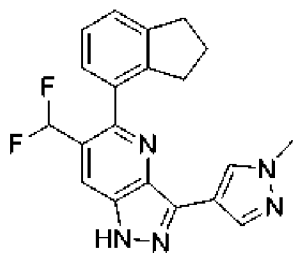


5-Бром-N-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-амин (100 мг, 0,182 ммоль), (2,3-диметилфенил)бороновую кислоту (0,030 г, 0,200 ммоль), Cs₂CO₃ (0,089 г, 0,273 ммоль), Xphos PdG2 (3,46 мг, 9,10 мкмоль) помещали в ампулу, ампулу вакуумировали и заполняли азотом трижды. Добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и воду (1,25 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₈H₃₅N₆ (M+H)⁺: m/z=575,2; найдено 575,2.

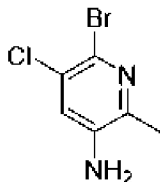
Стадия 7. 5-(2,3-Диметилфенил)-N-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-амин

5-(2,3-Диметилфенил)-N-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-амин (0,060 г, 0,100 ммоль) растворяли в 2 мл метиленхлорида и добавляли 2 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Большую часть растворителя удаляли *in vacuo*, а остаток обрабатывали водой. Продукт экстрагировали этилацетатом и нейтрализовали до pH~7 насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяют, промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₁₉H₂₁N₆ (M+H)⁺: m/z=333,2; найдено 333,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,25-8,19 (с, 1H), 7,98-7,94 (с, 1H), 7,31-7,26 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,25-7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,12-7,05 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,80-6,73 (с, 1H), 3,91-3,86 (с, 3H), 2,75-2,68 (с, 3H), 2,36-2,31 (с, 3H), 1,99-1,88 (с, 3H) ppm.

Пример 35. 6-(Дифторометил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

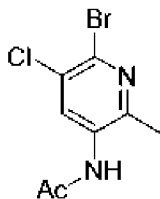


Стадия 1. 6-Бром-5-хлор-2-метилтиридин-3-амин



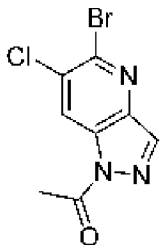
NBS (6,51 г, 36,6 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-2-метилпиридин-3-амина (4,97 г, 34,9 ммоль) в ДМФА (349 мл). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин добавляли воду, выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием и сушили в течение ночи на воздухе. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для $C_6H_7N_2BrCl(M+H)^+$: $m/z=221,0$; найдено 221,0.

Стадия 2. N-(6-Бром-5-хлор-2-метилтиридин-3-ил)ацетамид



К раствору 6-бром-5-хлор-2-метилпиридин-3-амина (7,0 г, 31,6 ммоль) в уксусной кислоте (79 мл) добавляли уксусный ангидрид (3,73 мл, 39,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 часа, затем добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием. Ее использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для $C_8H_9N_2BrClO(M+H)^+$: $m/z=263,0$; найдено 263,0.

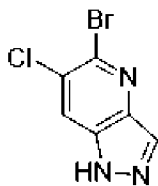
Стадия 3. 1-(5-бром-6-хлор-1H-тиразоло[4,3-b]тиридин-1-ил)этан-1-он



К суспензии N-(6-бром-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)ацетамида (7,2 г, 27,3 ммоль) в толуоле (137 мл) добавляли уксусный ангидрид (7,73 мл, 82 ммоль), калий ацетат (3,22 г, 32,8 ммоль) и изопентилнитрит (5,87 мл, 43,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 2 часов перед разбавлением EtOAc. Смесь промывали насыщ. $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением коричневого твердого вещества в виде неочищенного продукта, который использовали

непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХМС рассчитана для $C_8H_6N_3BrClO(M+H)^+$: $m/z=274,0$; найдено 274,0.

Стадия 4. 5-Бром-6-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



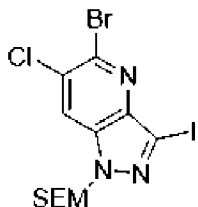
К раствору 1-(5-бром-6-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)этан-1-она (7 г, 25,5 ммоль) в ТГФ (31,9 мл) и метаноле (31,9 мл) добавляли 1М раствор гидроксида натрия (38,3 мл, 38,3 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. После завершения большую часть растворителя выпаривали перед добавлением 1 н. HCl (40 мл), а затем 200 мл воды. Коричневое твердое вещество медленно образовывалось при перемешивании реакционной смеси. Неочищенный продукт собирали фильтрованием и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для $C_6H_4N_3BrCl(M+H)^+$: $m/z=232,0$; найдено 232,0.

Стадия 5. 5-Бром-6-хлор-3-йодо-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору 5-бром-6-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (4,0 г, 17,2 ммоль) в 30 мл ДМФА добавляли 1-йодопирролидин-2,5-дион (4,3 г, 19,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (200 мл) и перемешивали еще 10 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили на воздухе. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_6H_3BrClIN_3 (M+H)^+$: $m/z=358,0$; найдено 358,0.

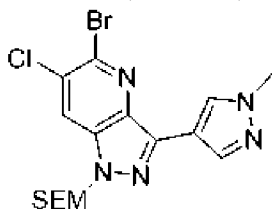
Стадия 6. 5-Бром-6-хлор-3-йодо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К суспензии 5-бром-6-хлор-3-йод-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (5,0 г, 14,0 ммоль) в ДМФА (40 мл) при 0 °С добавляли 60% NaH (0,72 г, 18,0 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь снова охлаждали до 0 °С, когда добавляли раствор (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (3,0 г, 18,0 ммоль) в 10 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К

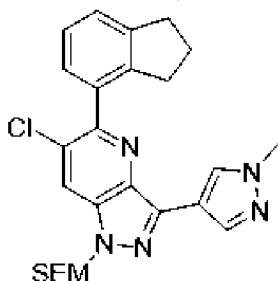
реакционной смеси добавляли воду и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{12}H_{17}BrClIN_3OSi(M+H)^+$: $m/z=488,2$; найдено 488,2.

Стадия 7. 5-бromo-6-хлоро-3-(1-метил-1H-тиразол-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



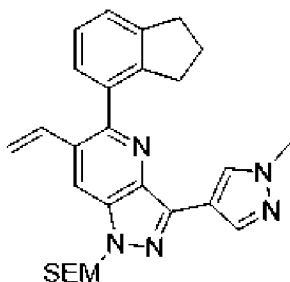
5-Бром-6-хлор-3-иод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (1,50 г, 3,07 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,652 г, 3,13 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,251 г, 0,307 ммоль) и фосфат калия (912 мг, 4,30 ммоль) помещали в пробирку, пробирку откачивали и трижды заполняли N_2 . Добавляли 1,4-Диоксан (10 мл) и воду (2,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Раствор промывают соляным раствором, сушат и концентрируют. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{16}H_{22}BrClN_5OSi(M+H)^+$: $m/z=442,2$; найдено 442,2.

Стадия 8. 6-Хлоро-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(1-метил-1H-тиразол-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



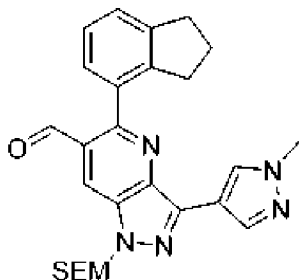
5-Бром-6-хлоро-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (700 мг, 1,58 ммоль), 2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (463 мг, 1,9 ммоль), $^tBuXPhos Pd G3$ (175 мг, 0,22 ммоль) и фосфат калия (0,356 мл, 4,30 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заполняли N_2 . Добавляли 1,4-Диоксан (10 мл) и воду (2,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{31}ClN_5OSi(M+H)^+$: $m/z=480,2$; найдено 480,2.

Стадия 9. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(1-метил-1H-тиразол-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6-винил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



6-Хлоро-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (200 мг, 0,42 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксоборолан (83 мг, 0,542 ммоль), Cs₂CO₃ (271 мг, 0,833 ммоль) и Xphos Pd G2 (31,7 мг, 0,083 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заполняли N₂. Добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и воду (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 часа. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₇H₃₄N₅OSi (M+H)⁺: m/z=472,2; найдено 472,2.

*Стадия 10. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбальдегид*



К смеси 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6-винил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (0,250 г, 0,530 ммоль) и перйодата натрия (0,57 г, 2,65 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (1,5 мл), добавляли осмий (VIII) оксид, 4% в воде (0,337 г, 0,053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия. Продукт экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные экстракты промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₃₂N₅O₂Si (M+H)⁺: m/z=474,2; найдено 474,2.

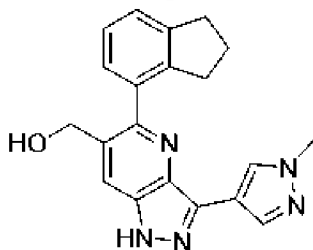
*Стадия 11. 6-(Дифторометил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*

К раствору 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбальдегида (20 мг, 0,042 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (11,22 мкл, 0,084 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение ночи добавляли раствор NaHCO₃ и продукт экстрагировали ДХМ, органическую фазу промывали рассолом, сушили над

Na₂SO₄ и концентрировали.

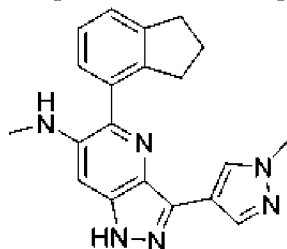
Полученный остаток повторно растворяли в 50% ТФУ в CH₂Cl₂. После перемешивания при к.т. в течение 30 минут растворители выпаривали и добавляли водный раствор аммиака. После перемешивания при к.т. в течение дополнительных 30 мин реакционную смесь разбавляли CH₃CN и водой и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₀H₁₈F₂N₅ (M+H)⁺: m/z=366,2; найдено 366,2.

Пример 36. (5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)метанол



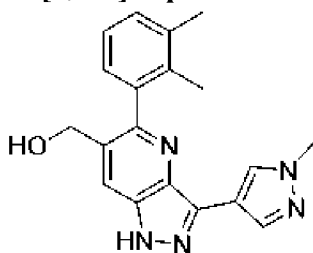
К раствору 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-карбальдегида (Пример 35, Стадия 10) (20 мг, 0,042 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) и MeOH (1,0 мл) добавляли боргидрид натрия (8 мг, 0,21 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа добавляли раствор NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в 50% ТФУ в CH₂Cl₂. После перемешивания при к.т. в течение 30 минут растворители выпаривали и добавляли водный раствор аммиака. После перемешивания при к.т. в течение дополнительных 30 мин реакционную смесь разбавляли CH₃CN и водой и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₀H₂₀N₅O (M+H)⁺: m/z=346,2; найдено 346,2.

Пример 37. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-N-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-амин



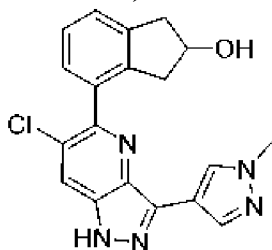
Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 34, с использованием 2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₀H₂₁N₆ (M+H)⁺: m/z=345,2; найдено 345,2.

Пример 38. (5-(2,3-Диметилфенил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)метанол

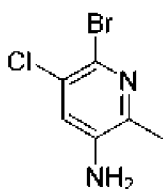


Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примерах 35 и 36, с использованием (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты вместо 2-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{19}H_{20}N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=334,2$; найдено 334,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,34-8,26 (с, 1H), 8,08-8,05 (с, 1H), 8,05-8,01 (с, 1H), 7,29-7,23 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,08-7,00 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,36-4,17 (м, 2H), 3,95-3,87 (с, 3H), 2,38-2,28 (с, 3H), 1,92-1,81 (с, 3H) ppm.

Пример 39. 4-(6-Хлоро-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ол

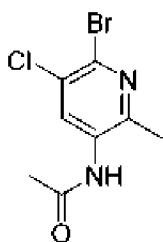


Стадия 1. 6-Бромо-5-хлоро-2-метилтиридин-3-амин



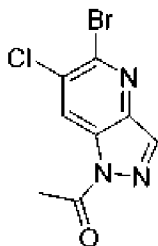
NBS (10,4 г, 58,4 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-2-метилтиридин-3-амин (7,9 г, 55,6 ммоль) в ДМФА (100 мл). После перемешивания при к.т. в течение 10 мин добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием. Полученный продукт промывали водой и сушили на воздухе. Ее использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_6H_7BrClN_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=221,0$ и $223,0$; найдено 221,0 и 223,0.

Стадия 2. N-(6-Бромо-5-хлоро-2-метилтиридин-3-ил)ацетамид



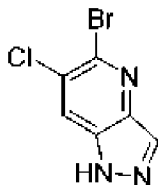
К раствору 6-бром-5-хлор-2-метилпиридин-3-амина (11,75 г, 53,1 ммоль) в уксусной кислоте (130 мл) добавляли уксусный ангидрид (6,3 мл, 66,3 ммоль). После перемешивания при 50 °С в течение 1 ч добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием. Полученный продукт промывали водой и сушили на воздухе. Ее использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_8H_9BrClN_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z=263,0$ и $265,0$; найдено 263,0 и 265,0.

*Стадия 3. 1-(5-Бром-6-хлор-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)этан-1-он*



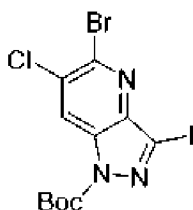
К суспензии *N*-(6-бром-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)ацетамида (12,7 г, 48,2 ммоль) в толуоле (120 мл) добавляли уксусный ангидрид (13,6 мл, 145 ммоль), калий ацетат (5,7 г, 57,8 ммоль) и изопентилнитрит (10,4 мл, 77 ммоль). После нагревания при 110 °С в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли EtOAc. Затем органическую фазу промывали раствором $NaHCO_3$, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого соединения.

*Стадия 4. 5-Бром-6-хлор-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



Карбонат калия (7,40 г, 53,6 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-бром-6-хлор-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)этан-1-она (13,37 г, 48,7 ммоль) в метаноле (100 мл). После перемешивания при 60 °С в течение 1 часа добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием. Полученный продукт промывали водой и сушили на воздухе. Ее использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_6H_4BrClN_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=232,0$ и $234,0$; найдено 232,0 и 234,0.

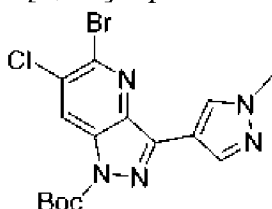
*Стадия 5. трет-Бутил 5-бром-6-хлор-3-йодо-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат*



NIS (4,95 г, 22 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-6-хлор-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (5 г, 21,55 ммоль) в ДМФА (50 мл). После перемешивания при 60 °С в течение

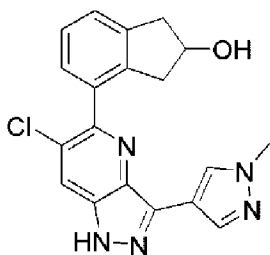
2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (6,26 мл, 44,9 ммоль) и Вос-ангидрид (8,17 г, 37,4 ммоль). После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 1 ч добавляли воду, выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{11}H_{11}BrClIN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=457,9 и 459,9; найдено 457,9 и 459,9.

Стадия 6. трет-Бутил 5-бromo-6-хлоро-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



трет-Бутил 5-бromo-6-хлоро-3-йодо-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат (5,36 г, 11,69 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1H-пиразол (2,48 г, 11,92 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0,96 г, 1,17 ммоль) и фосфат калия (3,47 г, 16,37 ммоль) помещали в колбу, колбу вакуумировали и трижды заполняли N₂. Затем добавляли 1,4-диоксан (100 мл) и воду (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХ-МС рассчитана для $C_{15}H_{16}BrClIN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=412,0 и 414,0; найдено 412,0 и 414,0.

Стадия 7. 4-(6-Хлоро-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол



пик 2

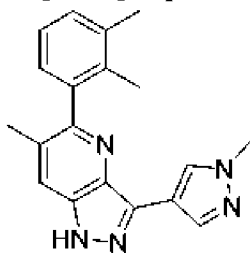
трет-Бутил 5-бromo-6-хлоро-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат (265 мг, 0,642 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол (175 мг, 0,674 ммоль), хлоро[(три-*трет*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)] палладий(II) (33,0 мг, 0,064 ммоль) и фосфат калия (204 мг, 0,963 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заполняли N₂. После добавления 1,4-диоксана (4 мл) и воды (400 мкл) реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры,

разбавляли ДХМ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали с помощью Biotage Isolera.

Полученный очищенный материал растворяли в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (6 мл). После добавления карбоната цезия (313 мг, 0,96 ммоль) и морфолин (1 мл), реакцию смесь нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворители удаляли *in vacuo*.

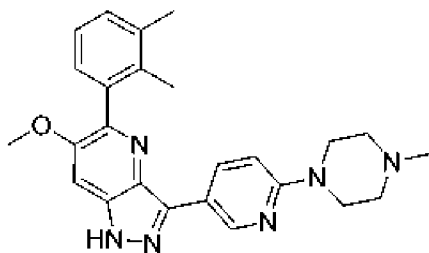
Два энантиомера продукта разделяли с помощью хирального SFC-PR-2 (Phenomenex LUX i-Cellulose-5 5 мкм 21,2×250 мм, элюируя 30% изопропилового спирта в CO₂, при скорости потока 60 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1} = 8,2$ мин, $t_{R, \text{пик } 2} = 9,9$ мин). После выпаривания растворителя *in vacuo* пик 2 очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₁₉H₁₇ClN₅O (M+H)⁺: m/z=366,1; найдено 366,1.

Пример 40. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



Во флакон добавили *трет*-бутил 6-хлоро-5-(2,3-диметилфенил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (20 мг, 0,046 ммоль, приготовлен аналогично Примеру 35, стадии 1-8), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (11 мг, 0,09 ммоль), Cs₂CO₃ (30 мг, 0,091 ммоль), XPhos PdG2 (4 мг, 0,009 ммоль). Флакон запечатывали, затем вакуумировали и трижды заполняли N₂. После добавления толуола (1,0 мл) и воды (0,2 мл) реакцию смесь нагревали при 75 °С в течение 1 часа. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток растворяли в 50% ТФУ в CH₂Cl₂. После перемешивания при к.т. в течение 30 мин реакцию смесь разбавляли CH₃CN и водой и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₁₉H₂₀N₅ (M+H)⁺: m/z=318,2; найдено 318,2.

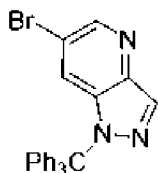
Пример 41. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



Раствор *трет*-бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (Пример 66, 25 мг, 0,052 ммоль), 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (47,4 мг, 0,156 ммоль), Xphos Pd G2 (4,10 мг, 5,22 мкмоль), фосфата калия (44,3 мг, 0,209 ммоль) в воде (0,100 мл) и диоксане (1 мл) нагревали до 80 °С в течение 20 часов. После этого охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₅H₂₉N₆O (M+H)⁺: m/z=429,2; найдено 429,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,02 (с, 1H), 9,21 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,50 (дд, *J*=9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,23 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,17 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 4,46 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,57-3,46 (м, 2H), 3,25-3,02 (м, 4H), 2,85 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,98 (с, 3H) ppm.

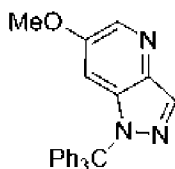
*Альтернативный синтез 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина:*

*Стадия 1. 6-Бromo-1-третил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



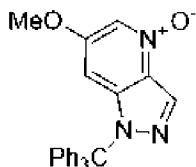
NaN (60% в минеральном масле, 2,46 г, 61,6 ммоль) медленно добавляли при 0°С к раствору 6-бром-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (10,16 г, 51,3 ммоль) в ДМФА (70 мл). После перемешивания при к.т. в течение 20 минут медленно добавляли (хлорметантриил)трибензол (15,73 г, 56,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Ее использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₅H₁₉BrN₃ (M+H)⁺: m/z=440,1 и 442,1; найдено 440,0 и 442,0.

*Стадия 2. 6-Метокси-1-третил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



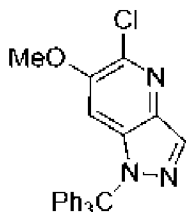
Смесь 6-бromo-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (25,0 г, 56,8 ммоль), карбоната цезия (25,9 г, 79 ммоль), метанола (6,89 мл, 170 ммоль) и ^tBuXPhosPd G3 (1,52 г, 1,7 ммоль) в толуоле (150 мл) нагревали при 80 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для C₂₆H₂₂N₃O (M+H)⁺: m/z=392,2; найдено 392,1.

Стадия 3. 6-Метокси-1-тримил-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин 4-оксид



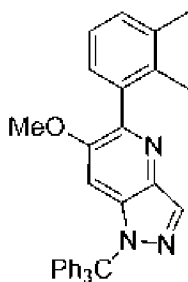
m-CPBA (14,5 г, 64,6 ммоль) медленно добавляли при 0 °С к раствору 6-метокси-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (16,8 г, 43,0 ммоль) в ДХМ (150 мл). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь обрабатывали раствором Na₂S₂O₃ и 1М раствором NaOH. После перемешивания при к.т. в течение 30 мин органическую фазу отделяли и промывали 3 раза 1 М раствором NaOH и 2 раза соляным раствором. Затем органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₂₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=408,2; найдено 408,2.

Стадия 4. 5-Хлоро-6-метокси-1-тримил-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин



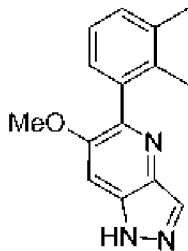
Раствор оксалилхлорида (5,36 мл, 61,3 ммоль) в ДХМ медленно добавляли при 0 °С к раствору 6-метокси-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-4-оксида (16,65 г, 40,9 ммоль) и DIPEA (14,27 мл, 82 ммоль) в ДХМ (100 мл). После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ и осторожно обрабатывали водой. Органическую фазу отделяли, промывали 3 раза водой, 2 раза насыщенным раствором NaHCO₃, 2 раза рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя *in vacuo* полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₂₁ClN₃O (M+H)⁺: m/z=426,1; найдено 426,2.

Стадия 5. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1-тримил-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин



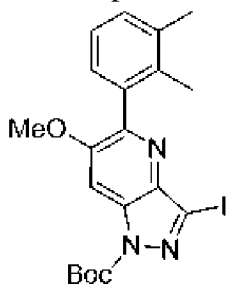
Смесь 5-хлор-6-метокси-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (11,29 г, 26,5 ммоль), (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты (11,93 г, 80 ммоль), XphosPd G2 (4,17 г, 5,30 ммоль) и фосфата калия (22,51 г, 106 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (10 мл) нагревали до 85 °С в течение 2 часов. После этого раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Полученное сырье использовали непосредственно на следующем этапе. ЖХМС рассчитана для C₃₄H₃₀N₃O (M+H)⁺: m/z=496,2; найдено 496,4.

*Стадия 6. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]тиридин*



К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (13 г, 26,2 ммоль) в 100 мл CH₂Cl₂ добавляли ТФУ (40 мл) и воду (2 мл), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 1,5 часа добавляли 250 мл раствора MeCN:H₂O (1:1). Смесь перемешивали еще 10 мин и органический растворитель удаляли *in vacuo*. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат промывали 3 раза смесью 200 мл EtOAc/гексаны (1:1). Водную фазу отделяли и концентрировали. Затем полученный неочищенный продукт помещали в 100 мл CH₂Cl₂ и 100 мл H₂O. Смесь нейтрализовали водн. NH₄OH. Органическую фазу отделяют и промывают 2 раза водой. Затем полученную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая желаемый продукт. ЖХМС рассчитана для C₁₅H₁₆N₃O (M+H)⁺: m/z=254,1; найдено 254,2.

*Стадия 7. трет-Бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-1-карбоксилат*



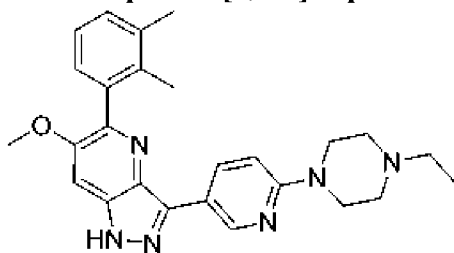
К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (15,3 г, 60,4 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (20,38 г, 91 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 4 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (31,6 мл, 181 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (39,5 г, 181 ммоль). Полученную реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1,5 часа. Затем реакционную смесь обрабатывали водой, экстрагировали EtOAc, промывали рассолом. Объединенные органические фазы промывали 3 раза водой и концентрировали. Неочищенный продукт помещали в MeOH (примерно 150 мл), выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₂₀H₂₃IN₃O₃ (M+H)⁺: m/z=480,1; найдено 480,2.

Стадия 8. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

Раствор *трет*-бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-йод-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (25 мг, 0,052 ммоль), 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (47,4 мг, 0,156 ммоль), XphosPd G2 (4,10 мг, 5,22 мкмоль), фосфата калия (44,3 мг, 0,209 ммоль) в воде (0,1 мл) и диоксане (1 мл) нагревали до 80°C в течение 20 часов. После этого охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Указанное в заголовке соединение выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₅H₂₉N₆O (M+H)⁺: m/z=429,2; найдено 429,0.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,02 (с, 1H), 9,21 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,50 (дд, *J*=9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,23 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,17 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 4,46 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,57-3,46 (м, 2H), 3,25-3,02 (м, 4H), 2,85 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,98 (с, 3H) ppm.

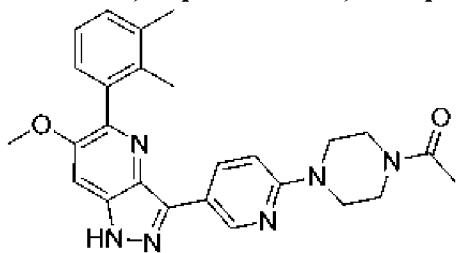
Пример 42. 5-(2,3-Диметилфенил)-3-(6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 41, с использованием 1-этил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина вместо 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

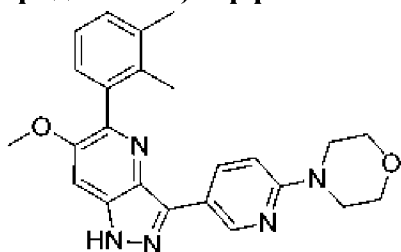
ил)пиридин-2-ил)пиперазина. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{31}N_6O$ $(M+H)^+$: $m/z=443,3$; найдено 443,4.

Пример 43. 1-(4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он



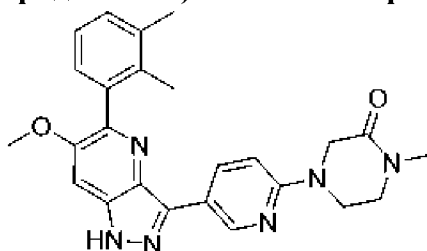
Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 41, с использованием 1-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она вместо 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{29}N_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=457,2$; найдено 457,1.

Пример 44. 4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин

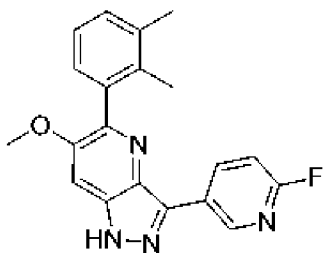


Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 41, с использованием 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина вместо 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{26}N_5O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=416,2$; найдено 416,1.

Пример 45. 4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-он



Стадия 1. 5-(2,3-Диметилфенил)-3-(6-фторопиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

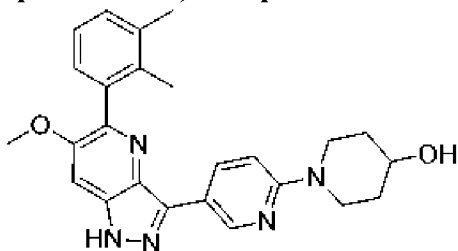


Раствор *трет*-бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (150 мг, 0,313 ммоль), (6-фторопиридин-3-ил)бороновой кислоты (132 мг, 0,939 ммоль), Xphos Pd G2 (24,62 мг, 0,031 ммоль) и фосфата калия (266 мг, 1,25 ммоль) в диоксане (5 мл) и воды (0,500 мл) нагревали до 80 °С в течение 12 часов. После этого охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl, сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищают хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₂₀H₁₈FN₄O (M+H)⁺: m/z=349,1; найдено 349,1.

Стадия 2. 4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-он

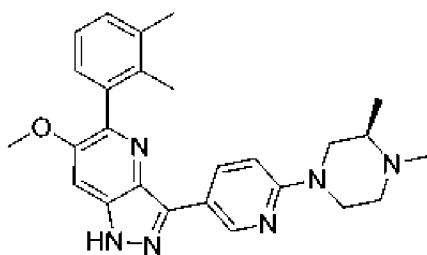
Раствор 5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторопиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (20 мг, 0,057 ммоль), гидрохлорида 1-метилпиперазин-2-она (25,9 мг, 0,172 ммоль), и *N,N*-диизопропилэтиламина (100 мкл, 0,574 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) нагревали до 120 °С в течение 20 часов. Смесь охлаждали до к.т. и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₅H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=443,2; найдено 443,2.

Пример 46. 1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ол



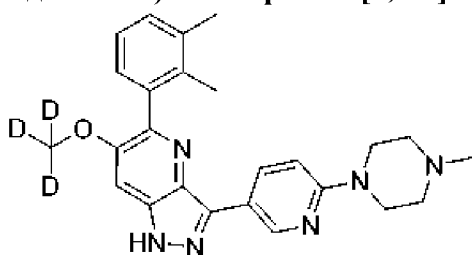
Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 45, с использованием пиперидин-4-ола вместо гидрохлорида 1-метилпиперазин-2-она. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₅H₂₈N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=430,2; найдено 430,2.

Пример 47. (*R*)-5-(2,3-Диметилфенил)-3-(6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

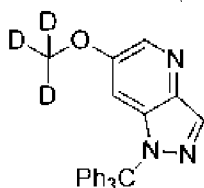


Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 45, с использованием дигидрохлорида (*R*)-1,2-диметилпиперазина вместо гидрохлорида 1-метилпиперазин-2-она. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{31}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=443,3$; найдено 443,4.

Пример 48. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-(метокси-*d*3)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина

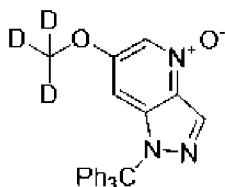


*Стадия 1. 6-(Метокси-*d*3)-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



Смесь 6-бром-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (пример 1, стадия 1; 10,0 г, 22,7 ммоль), карбоната цезия (11,10 г, 34,1 ммоль), метанола-*d*₄ (6,89 мл) и ^tBuXPhos Pd G3 (0,18 г, 0,22 ммоль) в толуоле (70 мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до к.т. реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и сырой материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{26}H_{19}D_3N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=395,2$; найдено 395,2.

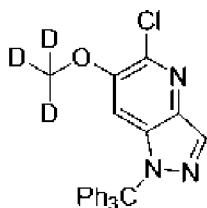
*Стадия 2. 6-(Метокси-*d*3)-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин 4-оксид*



3-Хлорбензопероксоевую кислоту (9,33 г, 40,6 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 6-(метокси-*d*3)-1-тримил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (8 г, 20,28 ммоль) в ДХМ (100 мл). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь обрабатывали раствором $Na_2S_2O_3$ и 1М раствором NaOH. После перемешивания при к.т. в течение 30 мин органическую фазу отделяли и промывали 3 раза 1 М раствором NaOH и 2 раза соляным раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель

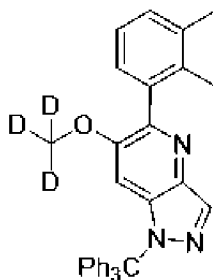
удаляли *in vacuo*. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{19}D_3N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=411,2$; найдено 411,2.

Стадия 3. 5-Хлоро-6-(метокси-d3)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



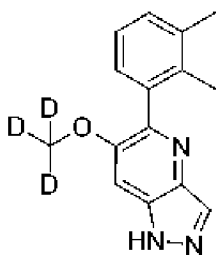
Раствор оксалилхлорида (2,65 мл, 30,3 ммоль) в ДХМ медленно добавляли при 0 °С к раствору 6-(метокси-d3)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина 4-оксид (8,3 г, 20,22 ммоль) и DIEA (10,59 мл, 60,7 ммоль) в ДХМ (100 мл). После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ и осторожно обрабатывали водой. Органическую фазу отделяют, промывают 3 раза водой, 2 раза насыщенным раствором $NaHCO_3$, 2 раза рассолом и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя *in vacuo* полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{18}D_3ClN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=429,1$; найдено 429,2.

Стадия 4. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-(метокси-d3)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



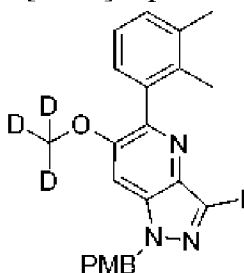
5-Хлоро-6-(метокси-d3)-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (1,1 г, 2,56 ммоль), (2,3-диметилфенил)бороновая кислота (0,577 г, 3,85 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (0,205 г, 0,256 ммоль) и K_3PO_4 (1,1 г, 5,13 ммоль) помещали в колбу, колбу вакуумировали и трижды заливали N_2 . После добавления 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали $EtOAc$. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{34}H_{27}D_3N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=499,3$; найдено 499,2.

Стадия 5. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-(метокси-d3)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



ТФУ (10 мл) и воду (1 мл) добавляли к раствору 5-(2,3-диметилфенил)-6-(метокси-*d*3)-1-третил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (1,0 г, 2,0 ммоль) в ДХМ (10 мл). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин добавляли CH₃CN и воду и выпаривали ДХМ *in vacuo*. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Реакционную смесь дополнительно разбавляли водой и промывали 3 раза смесью EtOAc/гексан 1:1. Водную фазу отделяли и все растворители удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в ДХМ и нейтрализовали раствором NaHCO₃. Органическую фазу дополнительно промывали 2 раза раствором NaHCO₃, рассолом, затем сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₁₃D₃N₃O (M+H)⁺: m/z=257,1; найдено 257,1.

Стадия 6. 5-(2,3-Диметилфенил)-3-йодо-6-(метокси-*d*3)-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



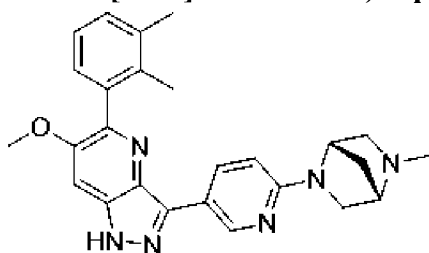
1-Йодопирролидин-2,5-дион (614 мг, 2,73 ммоль) добавляли к раствору 5-(2,3-диметилфенил)-6-(метокси-*d*3)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (700 мг, 2,73 ммоль) в ДМФ (5 мл). После перемешивания при 80 °С в течение 1 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли Cs₂CO₃ (1,7 г, 5,46 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (535 мкл, 4,10 ммоль). После дополнительного перемешивания при 80 °С в течение 1 часа добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для C₂₃H₂₀D₃IN₃O₂ (M+H)⁺: m/z=503,1; найдено 503,1.

Стадия 7. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-(метокси-*d*3)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

Раствор 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-(метокси-*d*3)-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (25 мг, 0,050 ммоль), 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (47,4 мг, 0,156 ммоль), Xphos Pd G2 (4,10 мг, 5,22 мкмоль), фосфата калия (44,3 мг, 0,209 ммоль) в воде (0,100 мл) и 1,4-диоксане (1

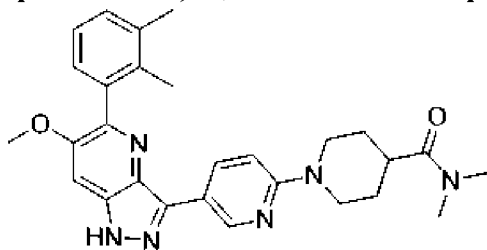
мл) нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем растворяли в трифторметансульфоновой кислоте (0,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли CH₃CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₅H₂₆D₃N₆O (M+H)⁺: m/z=432,2; найдено 432,3.

Пример 49. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-3-(6-((1*S*,4*S*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



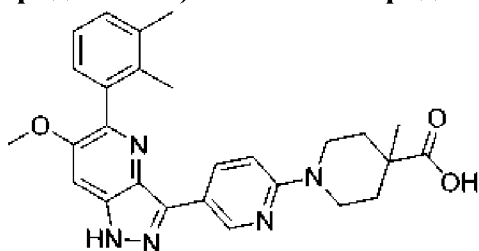
Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 45, с использованием дигидробромида (1*S*,4*S*)-2-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана вместо гидрохлорида 1-метилпиперазин-2-она. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₂₉N₆O (M+H)⁺: m/z=441,2; найдено 441,3.

Пример 50. 1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпиперидин-4-карбоксамид



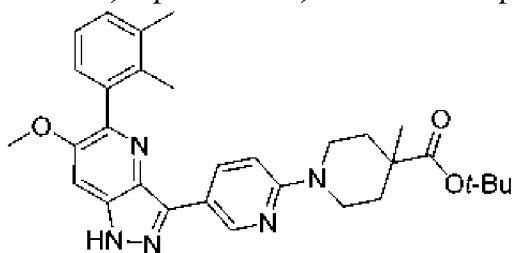
Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 45, с использованием *N*, *N*-диметилпиперидин-4-карбоксамида вместо гидрохлорида 1-метилпиперазин-2-она. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₃₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=485,3; найдено 485,3.

Пример 51. 1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



Стадия 1. трет-Бутил 1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-

*b]*пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилат

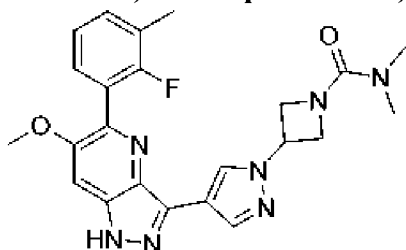


Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 45, с использованием гидрохлорида *трет*-бутил-4-метилпиперидин-4-карбоксилата вместо гидрохлорида 1-метилпиперазин-2-она. ЖХМС рассчитана для $C_{31}H_{38}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=528,3$; найдено 528,5.

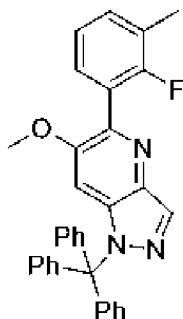
Стадия 2. 1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

Это соединение было получено обработкой *трет*-бутил 1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата с ТФУ в ДХМ с последующей очисткой препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{30}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=472,2$; найдено 472,4.

Пример 52. 3-(4-(5-(2-Фторо-3-метилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамид



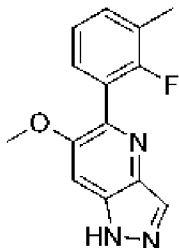
Стадия 1. 5-(2-Фторо-3-метилфенил)-6-метокси-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



5-хлоро-6-метокси-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (Пример 14, Стадия 4; 0,50 г, 1,174 ммоль), (2-фторо-3-метилфенил)бороновую кислоту (0,217 г, 1,41 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (0,094 г, 0,117 ммоль) и фосфат калия (0,498 г, 2,348 ммоль) помещали в колбу, колбу откачивали и трижды заливали N_2 . После добавления 1,4-диоксана (5 мл) и

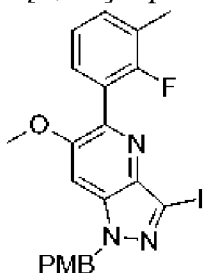
воды (500 мкл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₃H₂₇FN₃O (M+H)⁺: m/z=500,2; найдено 500,2.

*Стадия 2. 5-(2-Фторо-3-метилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



ТФУ (1,2 мл, 16 ммоль) и воду (0,03 мл, 1,6 ммоль) добавляли к раствору 5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метокси-1-триметил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (400 мг, 0,80 ммоль) в ДХМ (2 мл). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин добавляли CH₃CN и воду и выпаривали ДХМ *in vacuo*. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Реакционную смесь дополнительно разбавляли водой и промывали 3 раза смесью EtOAc/гексан 1:1. Водную фазу отделяли и все растворители удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в ДХМ и нейтрализовали раствором NaHCO₃. Органическую фазу дополнительно промывали 2 раза раствором NaHCO₃, рассолом, затем сушили и растворитель выпаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₁₄H₁₃FN₃O (M+H)⁺: m/z=258,1; найдено 258,2.

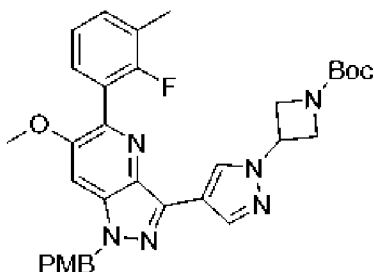
*Стадия 3. 5-(2-Фторо-3-метилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



К раствору 5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (200 мг, 0,777 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли 1-йодопирролидин-2,5-дион (192 мг, 0,855 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (146 мг, 0,933 ммоль) и Cs₂CO₃ (380 мг, 1,166 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. NaCl,

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=504,1$; найдено 504,0.

Стадия 4. трет-Бутил 3-(4-(5-(2-фторо-3-метилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

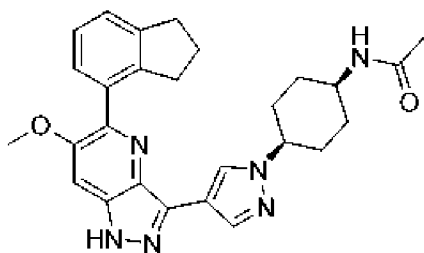


К раствору 5-(2-фторо-3-метилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (320 мг, 0,636 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли *трет*-бутил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (266 мг, 0,763 ммоль), фосфат калия (270 мг, 1,272 ммоль), и аддукт дихлорметана [дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (51,9 мг, 0,064 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. По истечении этого времени охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, последовательно промывали водой, насыщ. NaCl и сушат над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=599,3$; найдено 599,3.

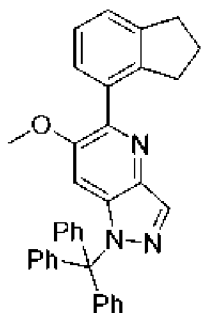
Стадия 5. 3-(4-(5-(2-Фторо-3-метилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамид

К раствору *трет*-бутил 3-(4-(5-(2-фторо-3-метилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 0,5 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа перед концентрацией досуха. Неочищенный материал растворяли в ДХМ (1 мл), к которому затем добавляли ТЭА (9,31 мкл, 0,067 ммоль) и диметилкарбаминхлорид (3,95 мг, 0,037 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением 0,5 мл трифторметансульфоновой кислоты. После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой и MeOH, затем очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=450,2$; найдено 450,2.

Пример 53. *N-((цис)-4-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексил)ацетамид*

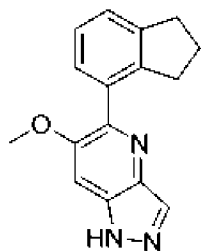


Стадия 1. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



5-Хлор-6-метокси-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (Пример 14, стадия 4; 0,50 г, 1,174 ммоль), 2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,344 г, 1,409 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (0,094 г, 0,117 ммоль) и фосфат калия (0,498 г, 2,348 ммоль) помещали в ампулу, ампулу вакуумировали и трижды заполняли N₂. После добавления 1,4-диоксана (5 мл) и воды (500 мкл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₅H₃₀N₃O (M+H)⁺: m/z=508,2; найдено 508,2.

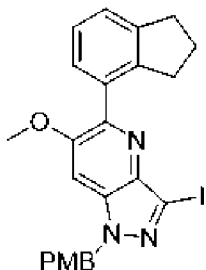
Стадия 2. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



К раствору добавляли ТФУ (1,23 мл, 16 ммоль) и воду (0,028 мл, 1,6 ммоль) 5-(2-фторо-3-метилфенил)-6-метокси-1-тритил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (400 мг, 0,80 ммоль) в ДХМ (2 мл). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин добавляли CH₃CN и воду и выпаривали ДХМ *in vacuo*. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Реакционную смесь дополнительно разбавляли водой и промывали 3 раза смесью EtOAc/гексан 1:1. Водную фазу отделяли и все растворители удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в ДХМ и нейтрализовали раствором NaHCO₃. Органическую фазу дополнительно промывали 2 раза раствором NaHCO₃, рассолом, затем сушили и растворитель выпаривали *in vacuo*.

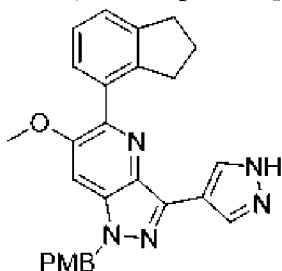
Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{16}H_{16}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=266,1$; найдено 266,1.

Стадия 3. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (190 мг, 0,74 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 1-йодопирролидин-2,5-дион (180 мг, 0,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (131 мг, 0,90 ммоль) и Cs_2CO_3 (380 мг, 1,166 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. NaCl, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{23}IN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=512,1$; найдено 512,0.

Стадия 4. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(1H-тиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



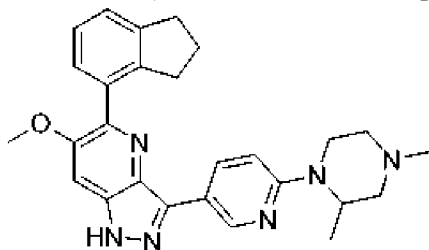
К раствору 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (300 мг, 0,587 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (207 мг, 0,704 ммоль), фосфат калия (249 мг, 1,173 ммоль) и аддукт дихлорометана [дихлоро[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (47,9 мг, 0,059 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин перед разбавлением EtOAc. Органический раствор последовательно промывали водой, насыщ. NaCl и сушат над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с

помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{26}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=452,2$; найдено 452,2.

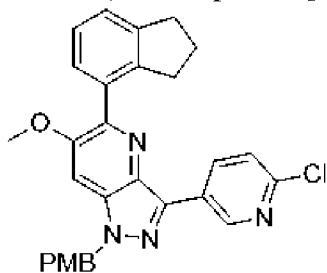
Стадия 5. *N-((цис)-4-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексил)ацетамид*

Во флаконе растворяли *N-((транс)-4-гидроксициклогексил)ацетамид* (13,93 мг, 0,089 ммоль) и TEA (12,4 мкл, 0,089 ммоль) в ДХМ (1 мл). К реакционной смеси по каплям добавляли метансульфонилхлорид (6,90 мкл, 0,089 ммоль) в течение 5 мин при 0 °С. После перемешивания при к.т. в течение 30 мин к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ с последующей экстракцией дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Раствор ацетонитрила (1 мл) 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (20 мг, 0,044 ммоль) и Cs_2CO_3 (28,9 мг, 0,089 ммоль) были добавлены к полученному материалу. Реакционную смесь нагревали до 100 °С. Через 5 часов к реакционной смеси добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,5 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{31}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=471,2$; найдено 471,2.

Пример 54. *5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(6-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



Стадия 1. *3-(6-Хлоротиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



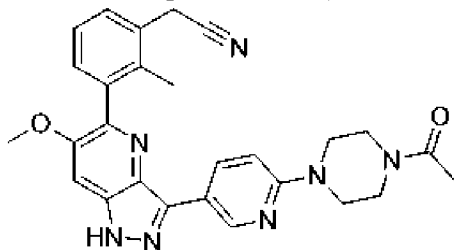
К раствору 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 53, Стадия 3; 500 мг, 0,98 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли (6-хлоропиридин-3-ил)борную кислоту (185 мг, 1,173 ммоль), фосфат калия (415 мг, 1,956 ммоль), и аддукт дихлорметана [дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (80 мг, 0,098 ммоль). Реакционную смесь

дегазировали N_2 и перемешивали при $80^\circ C$ в течение 8 часов. По истечении этого времени его охлаждали до к.т. перед разбавлением EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. NaCl и сушат над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{26}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=497,2$; найдено 497,2.

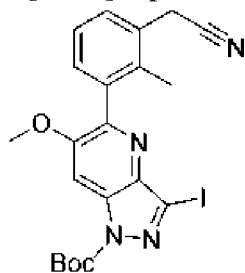
Стадия 2. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(6-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)тиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин

К раствору 3-(6-хлоропиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (20 мг, 0,040 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) добавляли 1,3-диметилпиперазин (4,6 мг, 0,04 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (7,7 мг, 0,080 ммоль), и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (3,29 мг, 4,02 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при $100^\circ C$. Через 1 ч к реакционной смеси добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,5 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{31}N_6O$ $(M+H)^+$: $m/z=455,3$; найдено 455,3.

Пример 55. 2-(3-(3-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрил



Стадия 1. *трет*-Бутил 5-(3-(цианометил)-2-метилфенил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин-1-карбоксилат

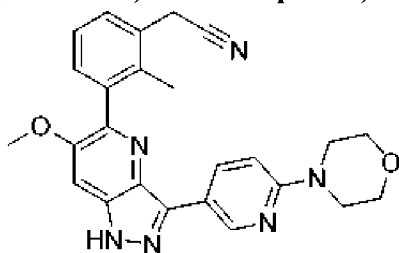


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 14, с использованием 2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)фенил)ацетонитрила (Промежуточное соединение 1) вместо 2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолана в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}IN_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=505,1$; найдено 505,0.

Стадия 2. 2-(3-(3-(6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрил

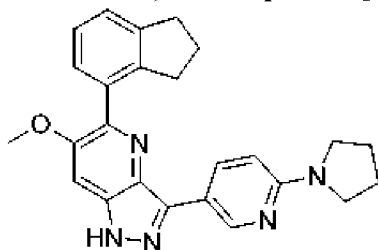
К раствору *трет*-бутил 5-(3-(цианометил)-2-метилфенил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,040 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и воде (0,1 мл) добавляли 1-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (16 мг, 0,048 ммоль), фосфат калия (16 мг, 0,079 ммоль), и аддукт [дихлоро[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорометана (3 мг, 4 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=482,2$; найдено 482,3.

Пример 56. 2-(3-(6-Метокси-3-(6-морфолинопиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрил



Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 55, с использованием 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина вместо 1-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{25}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=441,2$; найдено 441,2.

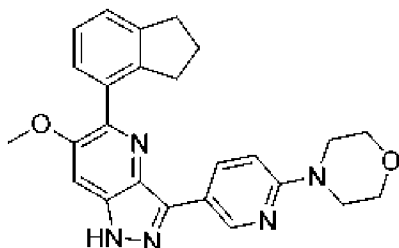
Пример 57. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



К раствору 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 53, Стадия 3; 20 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и воде (0,1 мл) добавляли 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин (13 мг, 0,047 ммоль), фосфат калия (17 мг, 0,078 ммоль) и аддукт [дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорометана (3 мг, 4 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и перемешивали при 80 °С. Через

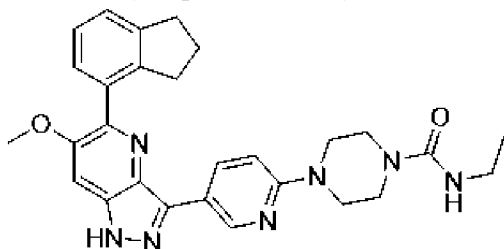
2 часа к реакционной смеси добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,5 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{26}N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=412,2$; найдено 412,2.

Пример 58. 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин

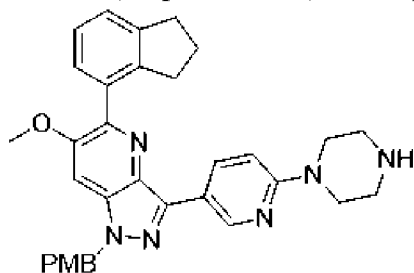


Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 57, с использованием 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина вместо 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридина. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{26}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=428,2$; найдено 428,2. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (с, 1H), 9,18 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,55 (дд, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,33-7,20 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 4,49 (шир. с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,75 (т, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,93 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,79 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,48 (с, 1H), 1,98 (м, 2H) ppm.

Пример 59. 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-этилпиперазин-1-карбоксамид



Стадия 1. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперазин-1-ил)тиридин-3-ил)-1*H*-тиразоло[4,3-*b*]тиридин



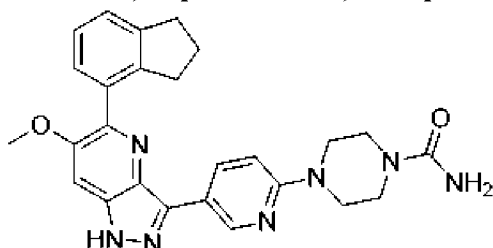
К раствору 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-иод-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 53, стадия 3; 200 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли *трет*-бутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (183 мг, 0,469 ммоль), фосфат калия (166 мг,

0,78 ммоль) и [дихлор[1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорметановый аддукт (32 мг, 0,039 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 80 °С в течение 8 часов. После этого охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин перед разбавлением EtOAc. Раствор последовательно промывали водой, насыщ. NaCl и сушат над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{33}H_{35}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=547,3$; найдено 547,3.

Стадия 2. 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-N-этилпиперазин-1-карбоксамид

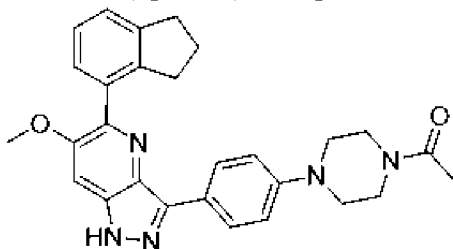
К раствору 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (20 мг, 0,037 ммоль) в ДХМ (1 мл), добавляли ТЭА (10 мкл, 0,073 ммоль) и изоцианатэтан (3 мг, 0,040 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего концентрируют досуха. К неочищенному материалу добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем реакционную смесь разбавляли водой и MeOH, затем очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{28}H_{32}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=498,2$; найдено 498,3.

Пример 60. 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид



Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 59, с использованием изоцианатотриметилсилана вместо изоцианатэтана. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{28}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=470,2$; найдено 470,2.

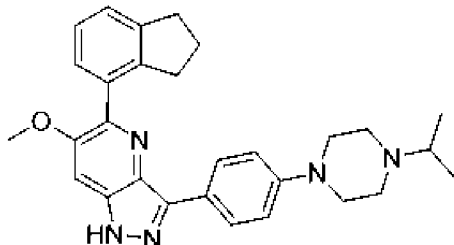
Пример 61. 1-(4-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-он



Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 57, с использованием 1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-

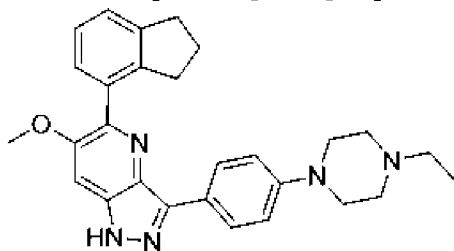
ил)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-она вместо 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридина. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{30}N_5O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=468,2$; найдено 468,2.

Пример 62. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



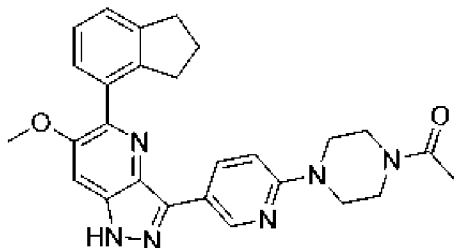
Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 57, с использованием 1-изопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)фенил)пиперазина вместо 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридина. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{34}N_5O$ $(M+H)^+$: $m/z=468,3$; найдено 468,3.

Пример 63. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 57, с использованием 1-этил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)фенил)пиперазина вместо 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридина. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{32}N_5O$ $(M+H)^+$: $m/z=454,3$; найдено 454,3.

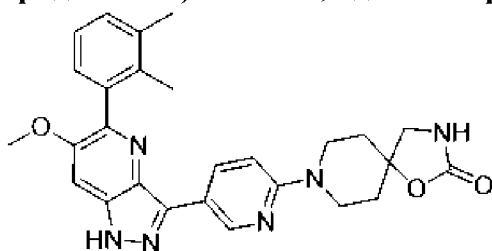
Пример 64. 1-(4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он



Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 57, с использованием 1-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она вместо 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридина. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана

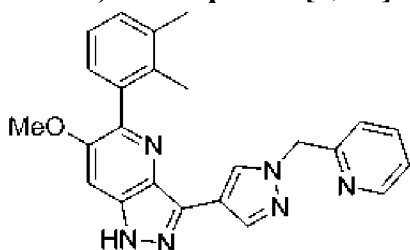
для $C_{27}H_{29}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ : $m/z=469,2$; найдено 469,2.

Пример 65. 8-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-он

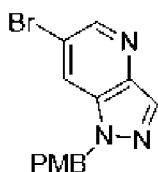


Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 45, с использованием гидрохлорида 1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она вместо гидрохлорид 1-метилпиперазин-2-она. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺ : $m/z=485,2$; найдено 485,2.

Пример 66. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-3-(1-(пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

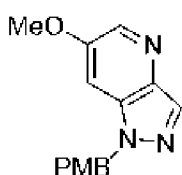


*Стадия 1. 6-Бromo-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



6-Бromo-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (10 г, 50,5 ммоль), 1-(хлорометил)-4-метоксибензол (8,7 г, 55,5 ммоль), карбонат калия (7,68 г, 55,5 ммоль) помещали в круглодонную колбу. После добавления ДМФА (168 мл) реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. После этого охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{14}H_{13}BrN_3O$ ($M+H$)⁺ : $m/z=318,2$; найдено 318,2.

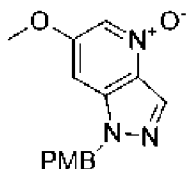
*Стадия 2. 6-Метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



В круглодонную колбу на 250 мл добавляли Cs₂CO₃ (4,67 г, 14,3 ммоль), *t*-бутил

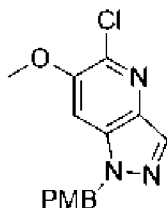
XPhos Pd G3 (0,47 г, 0,6 ммоль), MeOH (10 мл), толуол (50 мл) и 6-бром-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (3,8 г, 11,9 ммоль). Смесь откачивали и трижды заполняли N₂ и нагревали при 100°C в течение 4 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₁₆N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=270,1; найдено 270,1.

Стадия 3. 6-Метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин 4-оксид



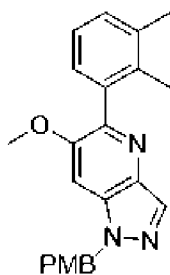
К охлажденному на водяной бане раствору 6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (13,3 г, 49,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (16,6 г, 74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь промывали насыщенным раствором Na₂S₂O₃, затем насыщенным раствором NaHCO₃. Объединенные органические фазы промывали насыщ. NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₁₆N₃O₃ (M+H)⁺: m/z=286,2; найдено 286,2.

Стадия 4. 5-Хлоро-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



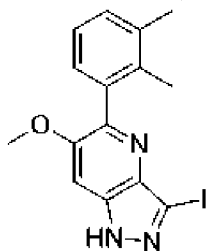
К раствору 6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин 4-оксида (12 г, 42,1 ммоль) в ДХМ (90 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (10,9 г, 84 ммоль). Смесь охлаждали на бане со льдом и добавляли оксалилхлорид (8,01 г, 63,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Продукт экстрагировали ДХМ, объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₁₅ClN₃O₂ (M+H)⁺: m/z=304,1; найдено 304,1.

Стадия 5. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



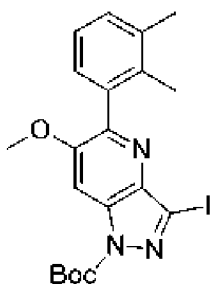
5-Хлор-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (3,5 г, 11,52 ммоль), (2,3-диметилфенил)бороновую кислоту (2,07 г, 13,83 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (0,90 г, 1,15 ммоль) и карбонат цезия (7,51 г, 23,05 ммоль) помещали в круглодонную колбу, колбу откачивали и трижды заливали N_2 . После добавления 1,4-диоксана (32 мл) и воды (6,4 мл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После этого охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{24}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=374,2$; найдено 374,2.

*Стадия 6. 5-(2,3-Диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (3,87 г, 10,36 ммоль) растворяли в ТФУ (12 мл). Смесь нагревали до 100 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до 0 °С и нейтрализовали 4 н. водным раствором NaOH. Продукт экстрагировали ДХМ (50 мл x 3) и объединенные органические фазы промывают насыщ. раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. К остатку добавляли NIS (2,56 г, 11,4 ммоль) и ДМФА (20 мл). Полученную смесь нагревали до 80 °С в течение 2 часов. После этого охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{15}H_{15}IN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=380,2$; найдено 380,2.

*Стадия 7. трет-Бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат*

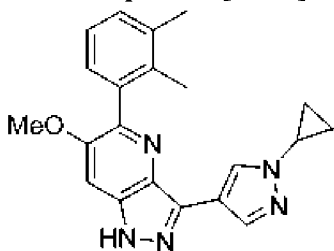


К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (1,9 г, 5,01 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (2,19 г, 10,02 ммоль), триэтиламин (1,27 г, 12,53 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (6 мг, 0,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По истечении этого времени его разбавляли водой и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₀H₂₃IN₃O₃ (M+H)⁺: m/z=480,2; найдено 480,2.

Стадия 8. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-3-(1-(тиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]тиридин

К раствору *трет*-бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (15 мг, 0,031 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и воде (0,05 мл) добавляли 2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)пиридин (18 мг, 0,063 ммоль), фосфат калия (19,9 мг, 0,094 ммоль), и хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (2,5 мг, 0,003 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По истечении этого времени охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, последовательно промывали водой, насыщ. NaCl и сушат над Na₂SO₄. Органические фазы объединяли, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в 4 н. HCl в диоксане (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₄H₂₃N₆O (M+H)⁺: m/z=411,2; найдено 411,2.

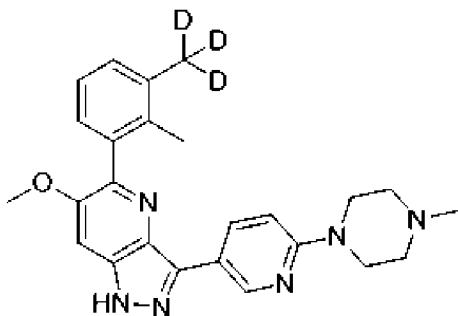
Пример 67. 3-(1-Циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



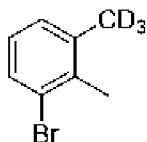
Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере

66, с использованием 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-1*H*-пиразола вместо 2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)пиридина в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=360,2$; найдено 360,2.

Пример 68. 6-Метокси-5-(2-метил-3-(метил-*d*3)фенил)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

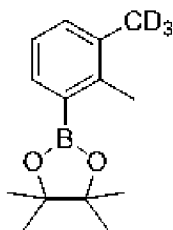


*Стадия 1. 1-Бromo-2-метил-3-(метил-*d*3)бензол*



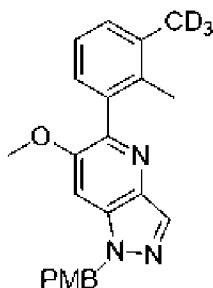
К раствору 1-бromo-3-йодо-2-метилбензола (300 мг, 1 ммоль) в THF (3 мл) при -20°C медленно добавляли раствор изопропилмагнийхлорида 2,0 М в ТГФ (0,76 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, после чего добавляли йодметан-*d*3. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем разбавляли EtOAc. Смесь последовательно промывали водой и насыщ. раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта.

*Стадия 2. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-метил-3-(метил-*d*3)фенил)-1,3,2-диоксобо́ролан*



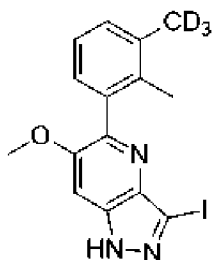
К раствору 1-бром-2-метил-3-(метил-*d*3)бензола (112 мг, 0,6 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (302 мг, 1,19 ммоль), ацетат калия (175 мг, 1,79 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1:1) (49 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ и перемешивали при 90°C в течение 12 часов. По истечении этого времени его охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Затем его последовательно промывали водой, насыщ. раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{14}H_{19}D_3BO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=236,2$; найдено 236,2.

Стадия 3. 6-Метокси-1-(4-метоксибензил)-5-(2-метил-3-(метил-d3)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



5-Хлоро-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (155 мг, 0,51 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-3-(метил-d3)фенил)-1,3,2-диоксобо-ролан (100 мг, 0,43 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (33 мг, 0,043 ммоль) и карбонат цезия (277 мг, 0,85 ммоль) помещали в круглодонную колбу, колбу вакуумировали и трижды заливали N₂. После добавления 1,4-диоксана (2,5 мл) и воды (0,5 мл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₁D₃N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=377,2; найдено 377,2.

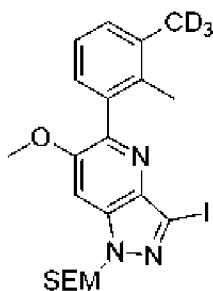
Стадия 4. 3-Йодо-6-метокси-5-(2-метил-3-(метил-d3)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



6-Метокси-1-(4-метоксибензил)-5-(2-метил-3-(метил-d3)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (0,3 г, 0,8 ммоль) растворяли в ТФУ (1 мл). Смесь нагревали до 100 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до 0 °С и нейтрализовали 4 н. водным раствором NaOH. Продукт экстрагировали ДХМ (5 мл x 3) и объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха.

К остатку добавляли NIS (0,18 г, 0,8 ммоль) и ДМФА (4 мл). Полученную смесь нагревали до 80 °С в течение 2 часов. После этого охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₁₂D₃IN₃O (M+H)⁺: m/z=383,2; найдено 383,2.

Стадия 5. 3-Йодо-6-метокси-5-(2-метил-3-(метил-d3)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

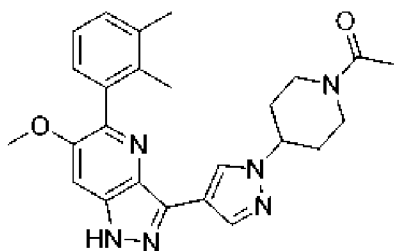


К раствору 3-йодо-6-метокси-5-(2-метил-3-(метил-*d*3)фенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (306 мг, 0,8 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,2 г, 1,2 ммоль) и карбонат цезия (0,52 г, 1,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени смесь разбавляли водой и 3 раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₁H₂₆D₃IN₃O₂Si (M+H)⁺: m/z=513,2; найдено 513,2.

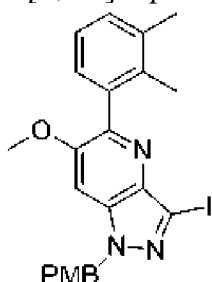
*Стадия 6. 6-Метокси-5-(2-метил-3-(метил-*d*3)фенил)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)тиридин-3-ил)-1*H*-тиразоло[4,3-*b*]тиридин*

К раствору 3-йодо-6-метокси-5-(2-метил-3-(метил-*d*3)фенил)-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (60 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляли 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин (71 мг, 0,23 ммоль), фосфат калия (75 мг, 0,35 ммоль), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1:1) (10 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Затем его последовательно промывали водой, насыщ. раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ТФУ (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и добавляли раствор гидроксида аммония (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₅H₂₆D₃N₆O (M+H)⁺: m/z=432,2; найдено 432,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 9,23-9,18 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,53-8,46 (дд, *J*=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,49 (с, 1H), 7,26-7,21 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,20-7,14 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,12-7,06 (м, 2H), 4,50-4,42 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,87-3,82 (с, 3H), 3,22-3,05 (дт, *J*=24,7, 12,1 Гц, 4H), 2,88-2,82 (д, *J*=3,7 Гц, 3H), 2,00-1,95 (с, 3H) ppm.

Пример 69. 1-(4-(4-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

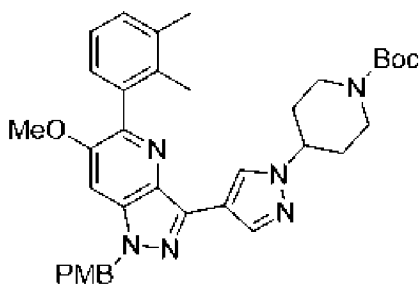


Стадия 1. 5-(2,3-Диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 66, 1,9 г, 5,01 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,02 г, 6,51 ммоль) и карбонат калия (1,04 г, 7,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени его разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₃IN₃O₂ (M+H)⁺: m/z=500,2; найдено 500,2.

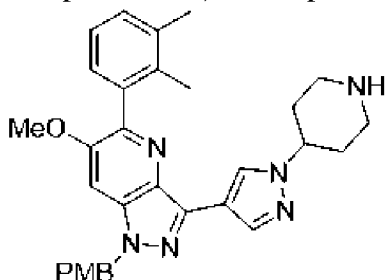
Стадия 2. трет-бутил 4-(4-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (150 мг, 0,3 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляли трет-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (227 мг, 0,6 ммоль), фосфат калия (191 мг, 0,9 ммоль), и хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (24 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. По истечении этого времени его охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали

досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{36}H_{43}N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=623,2; найдено 623,2.

Стадия 3. 5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

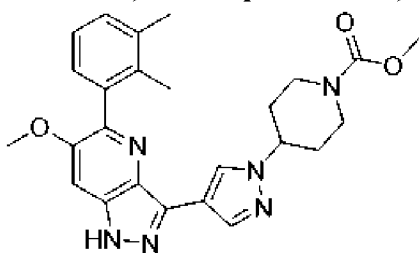


трет-Бутил 4-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (156 мг, 0,3 ммоль) растворяли в 4 н. HCl в диоксане (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь концентрировали досуха и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитана для $C_{31}H_{35}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=523,2; найдено 523,2.

Стадия 4. 1-(4-(4-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (10 мг, 0,019 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (24 мг, 0,19 ммоль) и ацетилхлорид (7,5 мг, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По истечении этого времени разбавляли EtOAc, последовательно промывали водой, насыщ. раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (0,5 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (0,5 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{29}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=445,2; найдено 445,2.

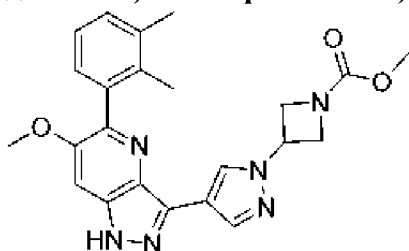
Пример 70. Метил 4-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



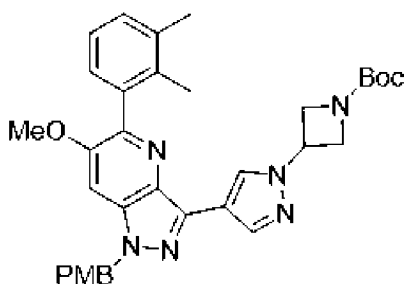
Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 69, с использованием метилкарбонохлоридата вместо ацетилхлорида в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{29}N_6O_3$

(M+H)⁺: m/z=461,2; найдено 461,2.

Пример 71. Метил 3-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

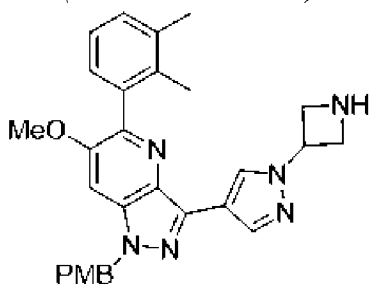


Стадия 1. трет-Бутил 3-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-3-йод-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (пример 69, 150 мг, 0,3 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляли *трет*-бутил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (210 мг, 0,6 ммоль), фосфат калия (191 мг, 0,9 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (24 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. По истечении этого времени его охлаждали до к.т. перед разбавлением EtOAc. Затем его последовательно промывали водой, насыщ. раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₄H₃₉N₆O₄ (M+H)⁺: m/z=595,2; найдено 595,2.

Стадия 2. 3-(1-(Азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



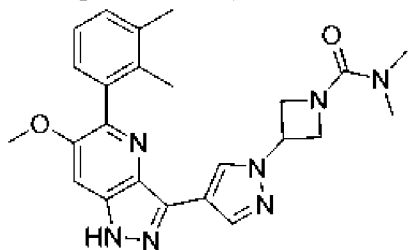
трет-Бутил 3-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (178 мг, 0,3 ммоль) растворяли в 4 н. HCl в диоксане (3 мл) и полученную смесь перемешивали при

комнатной температуре. Через 10 мин реакцию смесь концентрировали досуха и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{31}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=495,2$; найдено 495,2.

Стадия 3. Метил 3-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

К раствору 3-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (10 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (24 мг, 0,19 ммоль) и метилкарбонхлоридат (9 мг, 0,096 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. По истечении этого времени разбавляли EtOAc, последовательно промывали водой, насыщ. раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (0,5 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (0,5 мл). Через 30 мин реакцию смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{25}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=433,2$; найдено 433,2.

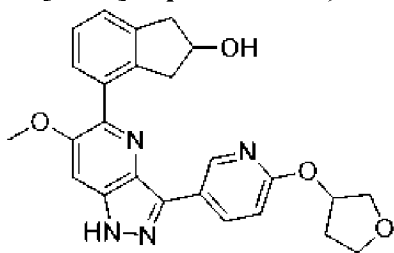
Пример 72. 3-(4-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-*N, N*-диметилазетидин-1-карбоксамид



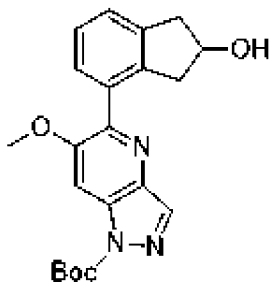
К раствору 3-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридину (Пример 71, 10 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (24 мг, 0,19 ммоль) и диметилкарбаминхлорид (11 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. По истечении этого времени разбавляли EtOAc, последовательно промывали водой, насыщ. раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (0,5 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (0,5 мл). Через 30 мин реакцию смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{28}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=446,2$; найдено 446,2. ¹H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,53-8,31 (с, 1H), 8,26-8,10 (с, 1H), 7,55-7,40 (с, 1H), 7,24-7,19 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,19-7,13 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,11-7,07 (дд, $J=7,4$, 1,7 Гц, 1H), 5,47-5,24 (м, 1H), 4,32-4,26 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,26-4,20 (дд, $J=8,7$, 5,9 Гц, 2H), 3,91-3,70 (с, 3H), 2,82-2,76 (с, 6H), 2,36-2,27 (с, 3H), 2,01-1,92 (с, 3H) ppm.

Пример 73. 4-(6-Метокси-3-(6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-1H-

пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ол

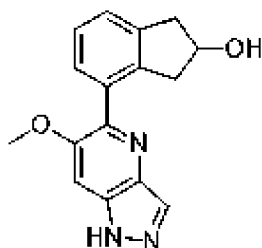


*Стадия 1. трет-Бутил 5-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат*



трет-Бутил 5-хлоро-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (2,00 г, 7,05 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ол (2,2 г, 8,46 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (120 мг, 0,15 ммоль) и фосфат калия (4,6 г, 14,1 ммоль) помещали в колбу, колбу вакуумировали и трижды заливали N₂. После добавления 1,4-диоксана (20 мл) и воды (4 мл) реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением белого твердого вещества (2,40 г, 89%). ЖХМС рассчитана для C₂₁H₂₄N₃O₄ (M+H)⁺: m/z=382,2; найдено 382,2.

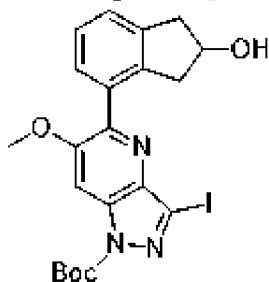
*Стадия 2. 4-(6-Метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ол*



трет-Бутил 5-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (2,40 г, 6,29 ммоль) в смеси ДХМ (20 мл) и ТФУ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, растворяли в ДХМ и нейтрализовали раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют *in vacuo*. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС рассчитана для $C_{16}H_{16}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=282,1$; найдено 282,1.

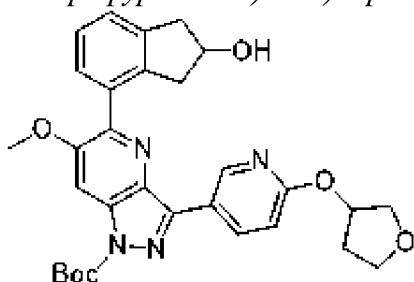
Стадия 3. трет-Бутил 5-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



NIS (2,1 г, 9,38 ммоль) добавляли в раствор 4-(6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола (2,40 г, 8,53 ммоль) в ДМФ (20 мл). После перемешивания при 80 °С в течение 2 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (1,50 мл, 10,5 ммоль) и Вос-ангидрид (2,30 г, 10,5 ммоль). После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 1 часа добавляли воду, выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием и сушили на воздухе. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением твердого вещества белого цвета. ЖХМС рассчитана для $C_{21}H_{23}IN_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=508,3$; найдено 508,3.

Два энантиомера разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex LUX Amylose 5 мкм 21,2×250 мм, элюируя 35% MeOH (содержащим 2 mM NH_3) в CO_2 , при скорости потока 70 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}=2,9$ мин, $t_{R, \text{пик } 2}=3,6$ мин). Собирали Пик 2 и растворители выпаривали *in vacuo*.

Стадия 4. трет-Бутил 5-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)тиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



трет-Бутил 5-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат (100 мг, 0,197 ммоль), 2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин (68,9 мг, 0,237 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (17 мг, 22 мкмоль) и фосфат калия (85 мг, 0,40 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заполняли N_2 . После добавления 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1,0 мл) реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью

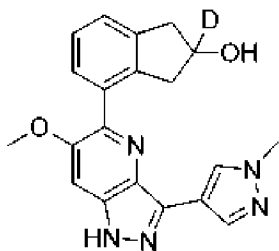
Biotage Isolera с получением твердого вещества белого цвета (90 мг, 84%). ЖХМС рассчитана для $C_{30}H_{33}N_4O_6$ ($M+H$)⁺: $m/z=545,2$; найдено 545,2.

Стадия 5. 4-(6-Метокси-3-(6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол

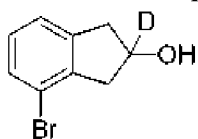
Два энантиомера *трет*-бутил 5-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (90 мг, 0,197 ммоль) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex LUX i-Целлюлоза-5 5 мкм 21,2×250 мм, элюирование 35% MeOH (2 нМ NH₃) в CO₂, скорость потока 65 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}=11,1$ мин, $t_{R, \text{пик } 2}=12,4$ мин). Собирали пик 2 и растворители выпаривали *in vacuo*.

Полученный материал растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл). После добавления карбоната цезия (31,3 мг, 0,096 ммоль) реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH₃CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{25}H_{25}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=445,2$; найдено 445,2.

Пример 74. 4-(6-Метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил) 2,3-дигидро-1H-инден-2-*d*-2-ол

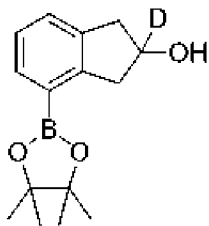


Стадия 1. 4-Бromo-2,3-дигидро-1H-инден-2-*d*-2-ол



Бордейтерид натрия (0,397 г, 9,48 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-1,3-дигидро-2H-инден-2-она (1,00 г, 4,74 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл). После перемешивания реакционной смеси при к.т. в течение 1 ч добавляли воду. Желаемый продукт экстрагировали EtOAc, органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-*d*-2-ол



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Промежуточном соединении 2, с использованием 4-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-*d*-2-ола вместо 4-бром-2,3-дигидро-1*H*-индена-1-ола в качестве исходного материала.

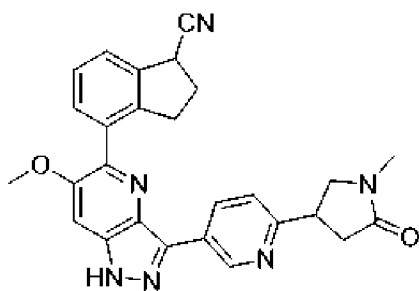
Стадия 3. 4-(6-Метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил) 2,3-дигидро-1*H*-инден-2-*d*-2-ол

трет-Бутил 5-хлоро-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (1,05 г, 2,89 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-*d*-2-ол (0,904 г, 3,46 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (150 мг, 0,20 ммоль) и фосфат калия (150 мг, 7,00 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заполняли N₂. После добавления 1,4-диоксана (10,0 мл) и воды (2,0 мл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ДХМ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали с помощью Biotage Isolera.

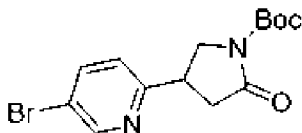
Два энантиомера разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex LUX Cellulose-1, 5 мкм, 21,2×250 мм, элюируя 10% EtOH в CO₂, при скорости потока 65 мл/мин, *t*_{R, пик 1}=19,5 мин, *t*_{R, пик 2}=21,8 мин) Собирали пик 2 и растворители выпаривали *in vacuo*.

Полученный материал растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл). После добавления карбоната цезия (31,3 мг, 0,096 ммоль) реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH₃CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₀DH₁₉N₅O₂ (M+H)⁺: *m/z*=363,2; найдено 363,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,34-7,28 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,16-3,11 (д, *J*=16,0, 1H), 3,08-3,00 (д, *J*=16,0, 1H), 2,88-2,80 (д, *J*=16,0, 1H), 2,70-2,64 (д, *J*=16,0, 1H) ppm.

Пример 75. 4-(6-Метокси-3-(6-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

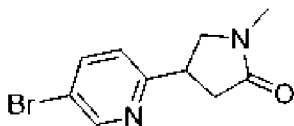


Стадия 1. *трет*-Бутил 4-(5-бромотиридин-2-ил)-2-оксопирролидин-1-карбоксилат



В 30-мл флакон с завинчивающейся крышкой, снабженный мешалкой, загружали диэтил 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (413 мг, 1,629 ммоль), 5-бром-2-йодпиридин (300 мг, 1,057 ммоль), $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (28,1 мг, 0,025 ммоль) и *трет*-бутил 2-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат (689 мг, 3,76 ммоль). Флакон запечатывали и заменяли атмосферу путем применения вакуума и обратного заполнения N_2 . В атмосфере N_2 в пробирку через шприц загружали дегазированный растворитель (ДМСО: H_2O , 3:1, 15 мл). Полученную суспензию перемешивали при облучении синими светодиодами в течение 18 часов. Затем реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=341,0$; найдено 341,0.

Стадия 2. 4-(5-Бромотиридин-2-ил)-1-метилпирролидин-2-он

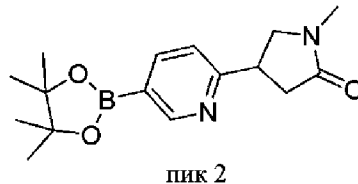
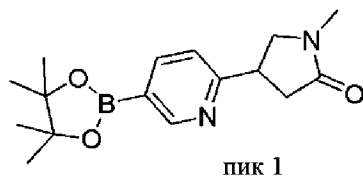


трет-Бутил 4-(5-бромопиридин-2-ил)-2-оксопирролидин-1-карбоксилат (294 мг, 0,865 ммоль) растворяли в 1 мл ТФУ и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 10 минут реакционную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в 2 мл ДМФА и охлаждали до 0 °С на бане со льдом. Добавляли гидрид натрия (41,5 мг, 1,73 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Затем добавляли MeI (108 мкл, 1,73 ммоль) и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=255,0$; найдено 255,0.

Два энантиомера разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ

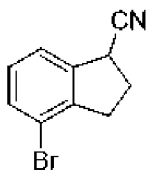
(Phenomenex LUX Amylose-1, 5 мкм, 21,2×250 мм, элюируя 35% MeOH в CO₂, при скорости потока 65 мл/мин, $t_{R, \text{пик 1}}=3,6$ мин, $t_{R, \text{пик 2}}=4,7$ мин)

Стадия 3. 1-Метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пирро́лидин-2-он



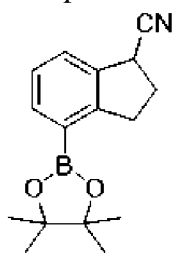
Два энантиомера 4-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метилпирро́лидин-2-она (60 мг, 0,235 ммоль) по отдельности добавляли к смеси бис(пинаколато)дибора (65,7 мг, 0,259 ммоль), ацетата калия (69,2 мг, 0,706 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,21 мг, 0,024 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Смесь нагревали до 100 °С в течение 8 часов. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный раствор продукта использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₁₆H₂₄BN₂O₃ (M+H)⁺: m/z=303,2; найдено 303,2.

Стадия 4. 4-Бромо-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



К раствору 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (10 г, 47,4 ммоль) в ДМЭ (250 мл) и ^tBuOH (40 мл) добавляли трет-бутоксид калия (10,63 г, 95 ммоль) и тозилметилизоцианид (11,10 г, 56,9 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи перед обработкой водой и 1 н HCl. Смесь экстрагировали EtOAc, органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₁₀H₉BrN (M+H)⁺: m/z=222,0; найдено 222,2.

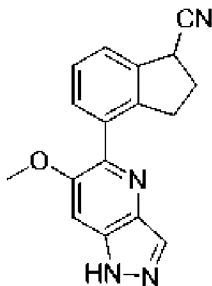
Стадия 5. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



Смесь 4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила (5,8 г, 26,5 ммоль), ацетата калия (7,81 г, 80 ммоль), бис(пинаколато)дибора (8,09 г, 31,8 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,083 г, 1,327 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) нагревали до 100 °С в течение 8 часов.

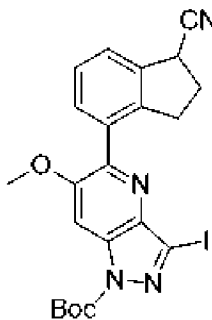
По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный раствор продукта использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для $C_{16}H_{21}BNO_2$ (M+H)⁺: m/z=270,2; найдено 270,2.

Стадия 6. 4-(6-Метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



5-Хлоро-6-метокси-1-третил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (Пример 1, Стадия 4) (8,52 г, 20 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (6,46 г, 24,00 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (0,80 г, 1,0 ммоль) и K_3PO_4 (8,48 г, 40,0 ммоль) помещали в круглодонную колбу, колбу вакуумировали и трижды заливали N_2 . После добавления 1,4-диоксана (30 мл) и воды (6 мл) реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. К остатку добавляли 20 мл ТФУ, раствор охлаждали до 0 °С, после чего медленно добавляли триэтилсилан (6,39 мл, 40,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали досуха, промывали насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{17}H_{15}N_4O$ (M+H)⁺: m/z=291,1; найдено 291,1.

Стадия 7. трет-Бутил 5-(1-циано-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



NIS (4,26 г, 18,94 ммоль) добавляли к раствору 4-(6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрилу (5,0 г, 17,22 ммоль) в ДМФ (60 мл). После перемешивания при 60 °С в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до

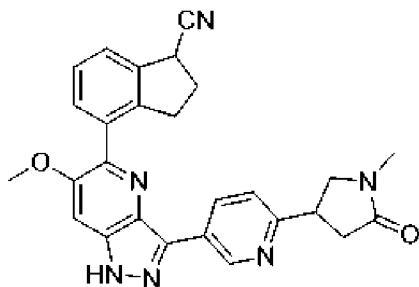
комнатной температуры и добавляли DIEA (6,02 мл, 34,4 ммоль) и Вос-ангидрид (5,64 г, 25,8 ммоль). После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 1 часа добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z=517,1; найдено 517,1.

Стадия 8. 4-(6-Метокси-3-(6-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

трет-Бутил 5-(1-циано-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат (50 мг, 0,097 ммоль), 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-он (Пик 1 из Стадии 5, 35,1 мг, 0,116 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,91 мг, 9,68 мкмоль), и K₃PO₄ (41,1 мг, 0,194 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заполняли N₂. После добавления 1,4-диоксана (1 мл) и воды (100 мкл) реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь разбавляли CH₃CN и водой и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ.

Изделие промывали насыщ. NaHCO₃ и далее разделяют с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Lux 5 мкм Целлюлоза-2, 21,2×250 мм, элюирование 80% EtOH в гексане, скорость потока 20 мл/мин, t_{R, пик 1}=13 мин, t_{R, пик 2}=16 мин). Пик 1 является желаемым продуктом. ЖХМС рассчитана для C₂₇H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=465,2; найдено 465,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,46 (с, 1H), 9,55 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,68 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,56-7,46 (м, 3H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,58 (т, J=8,1 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,86-3,71 (м, 2H), 3,52 (дд, J=9,2, 6,4 Гц, 1H), 3,02-2,84 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,68-2,53 (м, 3H), 2,21 (дк, J=12,5, 8,3 Гц, 1H) ppm.

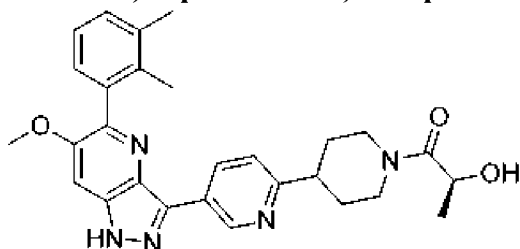
Пример 76. 4-(6-Метокси-3-(6-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



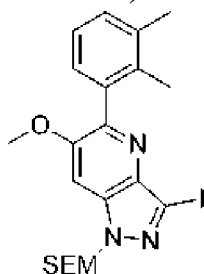
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 75, с использованием 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-она пик 2 энантиомера вместо пика 1 со стадии 3. Продукт выделяют в виде соли ТФУ.

Два энантиомера разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex LUX Amylose-1 5 мкм 21,2×250 мм, элюируя 45% EtOH в гексане, при скорости потока 20 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}=9,7$ мин, $t_{R, \text{пик } 2}=12,7$ мин), в котором пик 2 является целевым продуктом. ЖХМС рассчитана для $C_{27}H_{25}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=465,2$; найдено 465,2.

Пример 77. (S)-1-(4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он

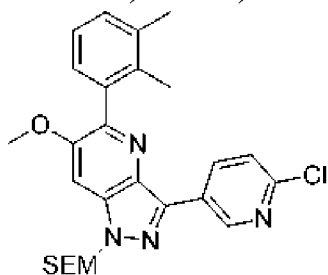


Стадия 1. 5-(2,3-Диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору ДМФА (10 мл) 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1,5 г, 3,90 ммоль) добавляли DIEA (1,363 мл, 7,80 ммоль) и SEM-Cl (1,04 мл, 5,85 ммоль) при 0 °С. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь обрабатывали водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{29}IN_3O_2Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=510,1$; найдено 510,1.

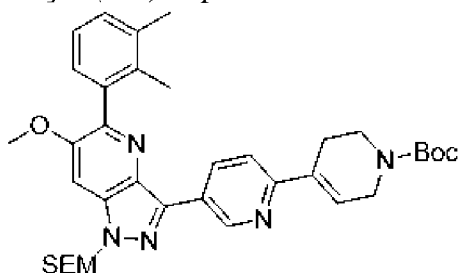
Стадия 2. 3-(6-Хлоропиридин-3-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (761 мг, 1,493 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли (6-хлоропиридин-3-ил)бороновую кислоту (282 мг, 1,792 ммоль), K₃PO₄ (633 мг, 2,99 ммоль), и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (119 мг, 0,149 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 80 °С в течение 3 часов.

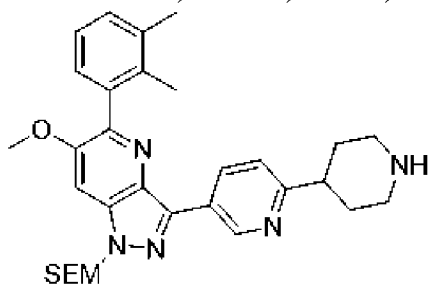
По истечении этого времени охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, последовательно промывают водой, насыщ. NaCl и сушат над Na₂SO₄. Органические фазы объединяли, фильтровали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₃₂ClN₄O₂Si (M+H)⁺: m/z=495,2; найдено 495,2.

Стадия 3. *трет-бутил 5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат*



К раствору 3-(6-хлоропиридин-3-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (99 мг, 0,201 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли *трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат* (124 мг, 0,402 ммоль), K₃PO₄ (85 мг, 0,402 ммоль) и хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (16 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. По истечении этого времени охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, последовательно промывают водой, насыщ. NaCl и сушат над Na₂SO₄. Органические фазы объединяли, фильтровали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₆H₄₈N₅O₄Si (M+H)⁺: m/z=642,3; найдено 642,2.

Стадия 4. *5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-3-(6-(пиперидин-4-ил)тиридин-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин*



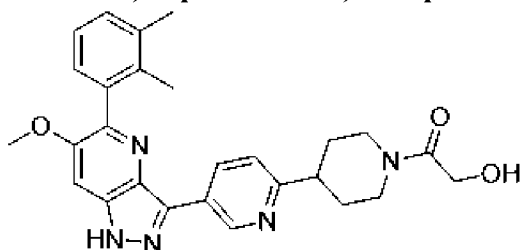
К раствору MeOH (5 мл) *трет-бутил 5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата* (100 мг, 0,156 ммоль) добавляли Pd/C (16,58 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь продували H₂ и перемешивали при комнатной температуре, подключенную к баллону, наполненному водородом, в течение 4 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали через короткую пипетку с целитом и концентрировали.

Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали ТФУ (0,5 мл) при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали досуха и использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{31}H_{42}N_5O_2Si$ (M+H)⁺: m/z=544,3; найдено 544,2.

Стадия 5. *(S)*-1-(4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он

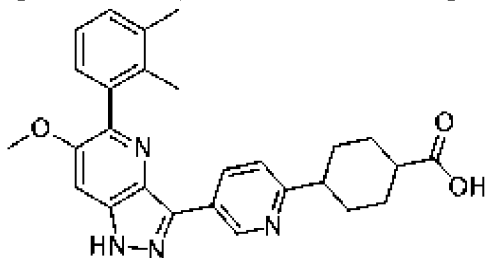
К раствору ТГФ (1 мл) 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (20 мг, 0,037 ммоль) добавляли (*S*)-2-гидроксипропановую кислоту (3,31 мг, 0,037 ммоль), DIEA (6,42 мкл, 0,037 ммоль) и HATU (13,98 мг, 0,037 ммоль). После перемешивания в течение ночи к реакционной смеси добавляли 1 мл 4 н. HCl, затем смесь нагревали до 50°C в течение 30 мин. Добавляли MeOH и реакционную смесь очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{32}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=486,2; найдено 486,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 13,41 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,17 (м, 3H), 4,47 (м, 2H), 4,11 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,14 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,91 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,80-1,54 (м, 2H), 1,20 м, 3H) ppm.

Пример 78. 1-(4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

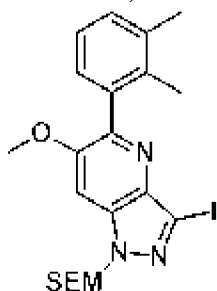


Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 77, с использованием 2-гидроксиуксусной кислоты вместо (*S*)-2-гидроксипропановой кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{30}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=472,2; найдено 472,2. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*6) δ 13,77 (с, 1H), 9,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,07-8,97 (м, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,41-7,21 (м, 3H), 4,64 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,98-3,92 (м, 2H), 3,29-3,20 (м, 2H), 2,87 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,06 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,82 (м, 2H) ppm.

Пример 79. 4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота

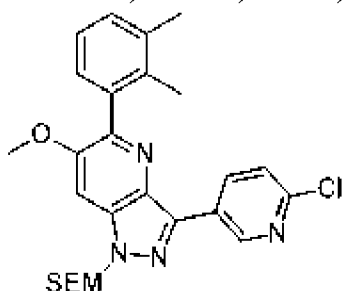


Стадия 1. 5-(2,3-Диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



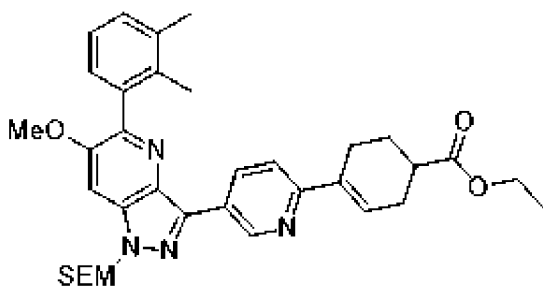
N-Йодосукцинимид (0,586 г, 2,61 ммоль) добавляли в раствор 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (0,82 г, 2,17 ммоль) в ДМФ (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения на бане со льдом смесь обрабатывали DIPEA (0,455 мл, 2,61 ммоль), а затем SEM-Cl (0,385 мл, 2,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем обрабатывали водой и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщ. Na₂S₂O₃, рассол, высушенный над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₁H₂₉IN₃O₂Si (M+H)⁺: m/z=510,1; найдено 510,0.

Стадия 2. 3-(6-Хлоротиридин-3-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



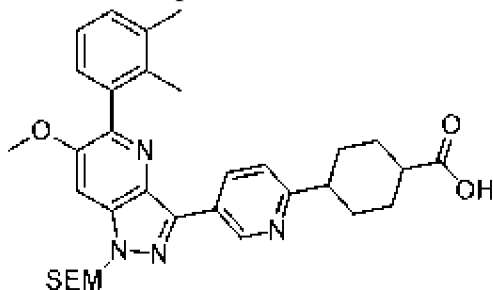
5-(2,3-Диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (0,500 г, 0,981 ммоль), (6-хлоропиридин-3-ил)борную кислоту (0,232 г, 1,472 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (75 мг, 0,09 ммоль) и K₃PO₄ (0,417 г, 1,96 ммоль) помещали во флакон с перегородкой. Флакон откачивали и трижды заполняли N₂, добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали. Фильтрат разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают соляным раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₃₂ClN₄O₂Si (M+H)⁺: m/z=495,2; найдено 495,3.

Стадия 3. Этил 4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат



3-(6-Хлоропиридин-3-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокс)-метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (430 мг, 0,869 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (365 мг, 1,3 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлоро)палладий (68 мг, 0,087 ммоль) и K_3PO_4 (221 мг, 1,042 ммоль) помещали во флакон с перегородкой. Флакон откачивали и трижды заполняли N_2 , добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и воду (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 7 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали водой и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают соляным раствором, сушат и концентрируют. Остаток очищают с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{35}H_{45}N_4O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=613,3$; найдено 613,5.

Стадия 4. 4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокс)-метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота



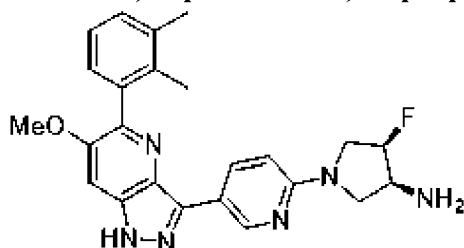
Смесь этил 4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокс)-метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксилата (0,53 г, 0,865 ммоль) и гидрат оксида платины (IV) (0,068 г, 0,259 ммоль) в этилацетате (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. После концентрирования *in vacuo* остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением промежуточного эфира. Сложный эфир растворяли в смеси ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и воды (2 мл). К полученному раствору добавляли 1*M* раствор гидроксида натрия (4,32 мл, 4,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Органические растворители удаляли *in vacuo* и pH полученного раствора доводили до 4-5 с помощью 1 н. раствора HCl. Образовавшиеся твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе с получением желаемого продукта. ЖХ-МС

рассчитана для $C_{33}H_{43}N_4O_4$ Si (M+H)⁺: m/z=587,3; найдено 587,4.

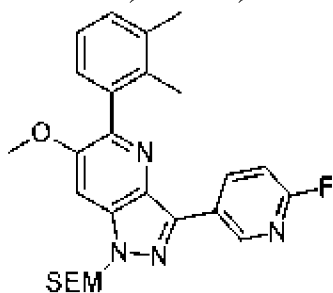
Стадия 5. 4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота

ТФА (0,5 мл, 2,60 ммоль) добавляли к раствору 4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (20 мг, 0,034 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования *in vacuo* остаток обрабатывали раствором гидроксида аммония в воде (28%) (0,5 мл) и MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой и MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{27}H_{29}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=457,2; найдено 457,2.

Пример 80. (3S,4R)-1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-фторопирролидин-3-амин



Стадия 1. 5-(2,3-Диметилфенил)-3-(6-фторотиридин-3-ил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

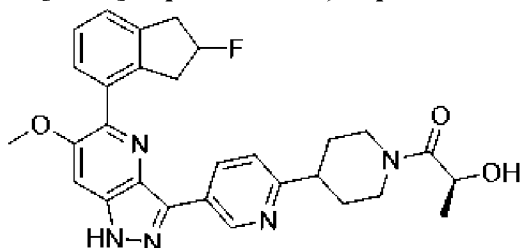


5-(2,3-Диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (0,830 г, 1,629 ммоль), (6-фторопиридин-3-ил)борную кислоту (0,344 г, 2,444 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлоро)палладий (0,128 г, 0,163 ммоль) и K_3PO_4 (0,69 г, 3,26 ммоль) помещали во флакон с перегородкой. Флакон откачивали и трижды заполняли N_2 , добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали. Фильтрат разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают соляным раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{32}FN_4O_2Si$ (M+H)⁺: m/z=479,2; найдено 479,1.

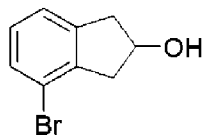
Стадия 2. (3*S*,4*R*)-1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-фторопирролидин-3-амин

Смесь 5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторопиридин-3-ил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (20 мг, 0,042 ммоль), *трет*-бутил ((3*S*,4*R*)-4-фторопирролидин-3-ил)карбамата (8,53 мг, 0,042 ммоль) и DIPEA (21,89 мкл, 0,125 ммоль) в ДМСО (0,2 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают соляным раствором, сушат и концентрируют. Остаток растворяли в ДХМ (0,5 мл), обрабатывали ТФУ (0,5 мл, 2,60 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования *in vacuo* остаток обрабатывали раствором гидроксида аммония в воде (28%) (0,5 мл) и MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляли водой и MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₄H₂₆FN₆O(M+H)⁺: m/z=433,2; найдено 433,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,18 (с, 1H), 8,66 (с, 2H), 8,53 (дд, *J*=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,17 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,12 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 6,80 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,50 (дт, *J*=53,9, 3,5 Гц, 1H), 4,25-4,08 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,95-3,86 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,78 (дд, *J*=13,2, 3,5 Гц, 1H), 3,48 (т, *J*=9,7 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,98 (с, 3H) ppm.

Пример 81. (2*S*)-1-(4-(5-(5-(2-Фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он



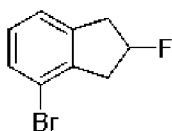
Стадия 1. Хиральное разделение 4-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола.



пик 2

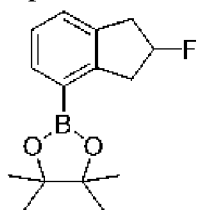
Два энантиомера коммерчески доступного 4-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола разделяли с помощью хиральной препаративной SFC (ChiralTech IG 5um 21×250 мм, элюируя 15% EtOH (содержащим 2 mM аммиака), при скорости потока 70 мл/мин, *t*_{R, пик 1}=3,2 мин, *t*_{R, пик 2}=3,9 мин). Собирали Пик 2 и растворители выпаривали *in vacuo*.

Стадия 2. 4-Бromo-2-фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден



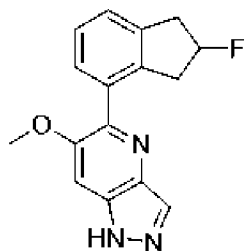
Раствор 4-бromo-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола (0,50 г, 2,3 ммоль) (пик 2 хирального разделения на стадии 1) в ДХМ (5 мл) охлаждали в смеси сухой лед/ацетон баню перед медленной добавкой DAST (0,4 мл, 3,03 ммоль). Через 30 мин смеси давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали льдом и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу отделяют, промывают соляным раствором, сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera.

Стадия 3. 2-(2-Фторо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан



Смесь 4-бromo-2-фторо-2,3-дигидро-1*H*-индена (0,20 г, 0,930 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобо́ролана) (0,472 г, 1,9 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия(II) (25 мг, 0,03 ммоль) и ацетата калия (0,5 г) в диоксане (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera.

*Стадия 4. 5-(2-Фторо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*

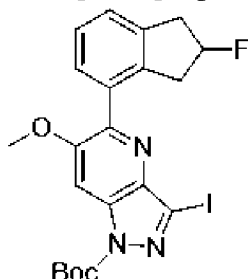


Смесь 2-(2-фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролана (0,25 г, 0,95 ммоль), *трет*-бутил 5-хлоро-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,27 г, 0,954 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (25 мг, 33 ммоль) и K₃PO₄ (300 мг) в диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 80 °С в атмосфере азота в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera.

Затем к желаемому продукту добавляли 4 н HCl в диоксане (2 мл) и реакцию

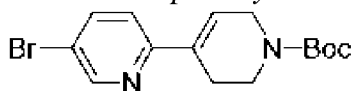
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли этилацетатом и нейтрализовали раствором NaHCO_3 . Органическую фазу отделяют, промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворители удаляют *in vacuo*. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=284,1$; найдено 284,2.

Стадия 5. трет-Бутил 5-(2-фторо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



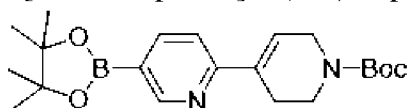
NIS (0,206 г, 0,918 ммоль) добавляли к раствору 5-(2-фторо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (0,26 г, 0,918 ммоль) в ДМФ (5 мл). После перемешивания при 60 °С в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (0,23 мл, 1,64 ммоль) и Вос-ангидрид (0,30 г, 1,37 ммоль). После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 1 ч добавляли воду и выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием, сушили на воздухе и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FIN}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=510,1$; найдено 510,1.

Стадия 6. трет-Бутил 5-бromo-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,85 г, 5,98 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (250 мг, 0,330 ммоль), K_3PO_4 (1,0 г) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo*. Полученный сырой материал дважды очищали с помощью Biotage Isolera с получением 0,23 г белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$)⁺: $m/z=282,1$, 284,1; найдено 282,1, 284,1

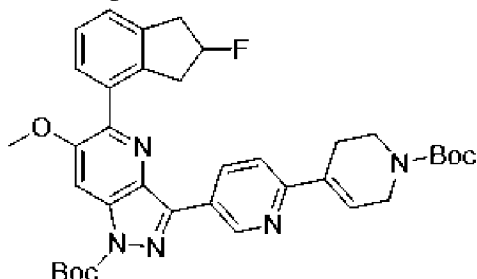
Стадия 7. трет-Бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат



Смесь 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобо-ролана) (0,275 г, 1,085 ммоль), *трет*-бутил 5-бromo-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (0,23 г, 0,678 ммоль), ацетата калия (0,2 г) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) (50 мг, 0,06 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 80 °С в течение

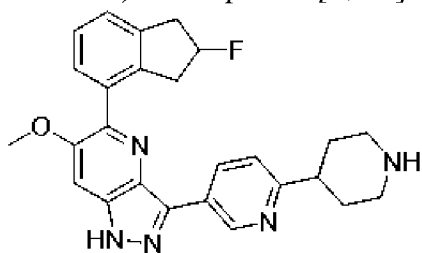
ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{32}BN_2O_4$ (M+H)⁺: m/z=387,2; найдено 387,2.

Стадия 8. трет-Бутил 3-(1'-(трет-бутоксикарбонил)-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-5-(2-фторо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (0,050 г, 0,130 ммоль), *трет*-бутил 5-(2-фторо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилата (0,066 г, 0,130 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (8 мг, 11 мкмоль) и K_3PO_4 (0,050 г) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал растворяли в метаноле и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{36}H_{41}FN_5O_5$ (M+H)⁺: m/z=642,3, найдено 642,3.

Стадия 9. 5-(2-Фторо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(пиперидин-4-ил)тиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин



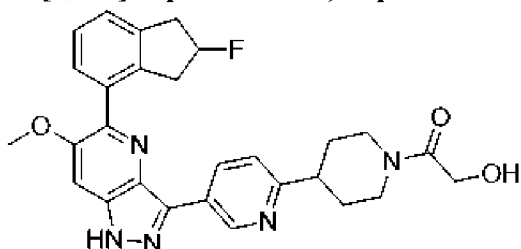
Смесь *трет*-бутил 3-(1'-(трет-бутоксикарбонил)-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-5-(2-фторо-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилата (0,010 г, 0,016 ммоль) и палладия-на-угле (5 мг, 10%) в метаноле (5 мл) присоединяли к баллону, наполненному водородом, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем добавляли 4 н раствор HCl в диоксане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем его разбавляли метанолом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин).

ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{27}FN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=444,1$, найдено 444,1.

Стадия 10. (2*S*)-1-(4-(5-(5-(2-Фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-3-ил)тиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он

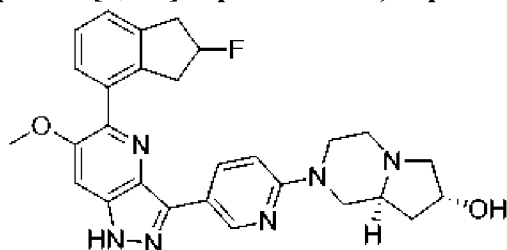
НАТУ (35 мг, 0,09 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-2-гидроксипропановой кислоты (32 мг, 0,355 ммоль), 5-(2-фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (5 мг, 10,15 мкмоль) и DIPEA (0,05 мл) в ДМФ (1 мл). После перемешивания при к.т. в течение 1 часа реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{31}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=516,3$, найдено 516,3.

Пример 82. 1-(4-(5-(5-(2-Фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

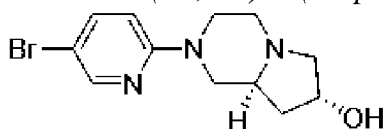


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 81, используя в качестве исходного материала 2-гидроксиуксусную кислоту вместо (*S*)-2-гидроксипропановой кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{29}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=502,2$, найдено 502,2.

Пример 83. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-Фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол



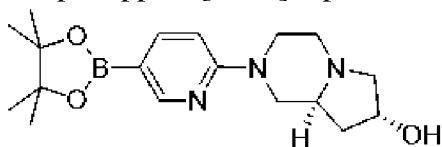
Стадия 1. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-Бромтиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол



Смесь (7*R*,8*aS*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола (0,045 г, 0,316 ммоль), 5-бром-2-фторпиридина (0,056 г, 0,316 ммоль) и Cs_2CO_3 (120 мг, 0,369 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. Затем растворитель выпаривали *in vacuo* и остаток очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХ-МС рассчитана для $C_{12}H_{17}BrN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=298,1$, 300,1, найдено 297,9, 299,9.

Стадия 2. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)тиридин-2-

ил)октагидропирроло[1,2-а]пиразин-7-ол

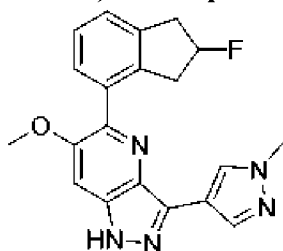


Смесь 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксоболаана) (0,061 г, 0,241 ммоль), (7*R*,8*aS*)-2-(5-бромопиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-а]пиразин-7-ола (0,045 г, 0,151 ммоль), ацетата калия (0,050 г) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) (16 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{18}H_{29}BN_3O_3$ (M+H)⁺: m/z=346,2, найдено 346,2.

Стадия 3. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-Фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)тиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-а]пиразин-7-ол

Смесь (7*R*,8*aS*)-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболаан-2-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-а]пиразин-7-ола (0,027 г, 0,079 ммоль), *трет*-бутил 5-(2-фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,020 г, 0,039 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (8 мг, 10 мкмоль) и K₃PO₄ (10 мг) в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. После добавления метанола (1 мл) и 4 н. HCl в диоксане (1 мл) полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем его разбавляли метанолом, фильтровали и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{30}FN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=501,3, найдено 501,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,30-9,19 (м, 1H), 8,52 (дд, *J*=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,32 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,91 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,49 (дт, *J*=53,5, 4,8 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J*=102,1, 13,9 Гц, 1H), 4,47 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,30 (дд, *J*=14,5, 4,5 Гц, 1H), 4,18-4,04 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,73-3,59 (м, 2H), 3,56-3,11 (м, 6H), 2,96 (дд, *J*=25,8, 17,8 Гц, 1H), 2,15-1,94 (м, 2H) ppm.

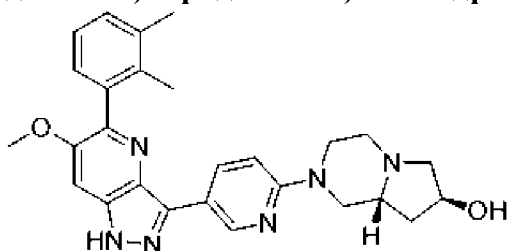
Пример 84. 5-(2-Фторо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



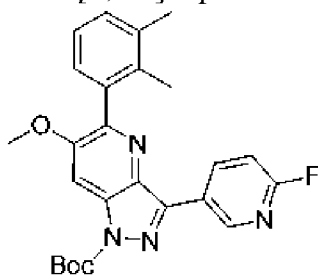
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в

Примере 83, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-1*H*-пиразола вместо (7*R*,8*aS*)-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{19}FN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=364,1$, найдено 364,1 ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,29 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,40 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 5,62-5,36 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,45-3,13 (м, 3H), 3,01 (дд, $J=25,9, 17,8$ Гц, 1H) ppm.

Пример 85. (7*S*,8*aR*)-2-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол



*Стадия 1. трет-Бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат*



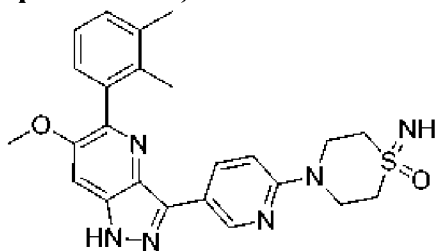
Смесь *трет*-бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-иод-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,417 ммоль), 2-фтор -5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридина (186 мг, 0,835 ммоль), XphosPd G2 (32,8 мг, 0,042 ммоль) и фосфата калия (354 мг, 1,669 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) нагревали до 80 °С в течение 2 часов. После этого раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для $C_{25}H_{26}FN_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=449,2$; найдено 449,2.

*Стадия 2. (7*S*,8*aR*)-2-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол*

Раствор *трет*-бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,045 ммоль), (7*S*,8*aR*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол дигидрохлорида (28,8 мг, 0,134 ммоль) и *N, N*-дизопропилэтиламина (78 мкл, 0,45 ммоль) в ДМСО (1 мл) нагревали при 100 °С в течение 20 часов. После этого раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и

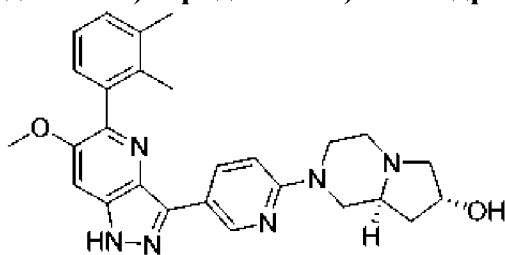
сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=471,2$; найдено 471,5.

Пример 86. 4-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-имино-1 λ^6 -тиоморфолин 1-оксид

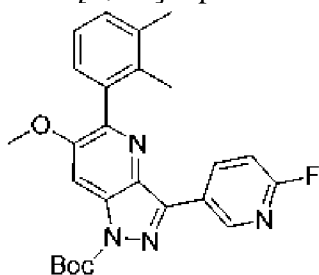


Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 85, с использованием гидрохлорида 1-имино-1 λ^6 -тиоморфолина 1-оксида вместо дигидрохлорида (7*S*,8*aR*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=463,2$; найдено 463,2. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,52 (дд, $J=8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,25-7,14 (м, 3H), 7,11 (дд, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 4,59 (дт, $J=15,1, 4,1$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,81-3,72 (м, 2H), 3,72-3,64 (м, 2H), 3,60-3,52 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,98 (с, 3H) ppm.

Пример 87. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол



Стадия 1. трет-Бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат



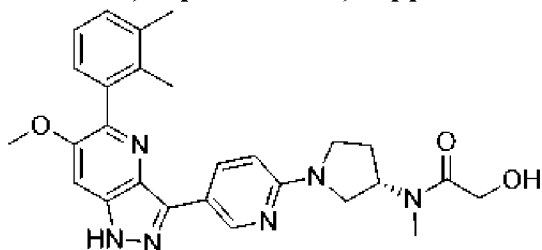
Смесь *трет*-бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-иод-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,417 ммоль) (Пример 41, Стадия 7), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (186 мг, 0,835 ммоль), XphosPd G2 (32,8

мг, 0,042 ммоль) и фосфата калия (354 мг, 1,669 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) нагревали до 80 °С в течение 2 часов. После этого раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₂₅H₂₆FN₄O₃ (M+H)⁺: m/z=449,2; найдено 449,2.

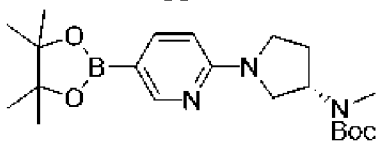
Стадия 2. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол

Раствор *трет*-бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,045 ммоль), (7*R*,8*aS*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола (19,0 мг, 0,134 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (38,9 мкл, 0,223 ммоль) в ДМСО (1 мл) нагревали при 100 °С в течение 20 часов. После этого раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₇H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=471,2; найдено 471,5. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, для версии со свободным основанием) δ 9,15 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,41 (дд, *J*=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,22 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,16 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,11 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,94 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,29-4,20 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,45-3,18 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,84 (тд, *J*=12,2, 3,4 Гц, 1H), 2,47 (т, *J*=11,1 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,30-2,14 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 4H), 1,69-1,58 (м, 2H).

Пример 88. (S)-*N*-(1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамид



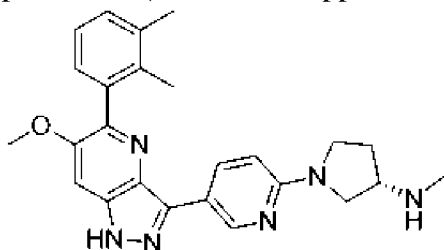
Стадия 1. *трет*-Бутил (S)-метил(1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамат



Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 83, стадии 1-2, с использованием *трет*-бутил-(S)-метил(пирролидин-3-ил)карбамата вместо

(7*R*,8*aS*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{35}BN_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=404,3$, найдено 404,2.

Стадия 2. (*S*)-1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилпирролидин-3-амин

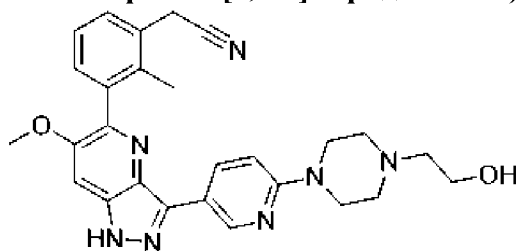


Смесь *трет*-бутил 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,42 ммоль), *трет*-бутил (*S*)-метил(1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (0,26 г, 0,81 ммоль), XPhosPd G2 (20 мг, 25 мкмоль) и K_3PO_4 (0,050 г, 0,24 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и остаток очищали с помощью Biotage Isolera. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали в *vacuo*. К полученному материалу добавляли 4 н HCl в диоксане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем его концентрировали *in vacuo* и сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{29}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=429,2$, найдено 429,1

Стадия 3. (*S*)-*N*-(1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамид

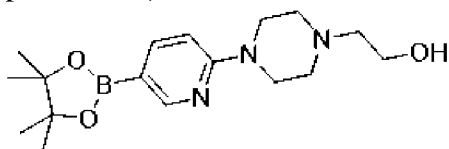
НАТУ (100 мг, 0,263 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилпирролидин-3-амин (0,078 г, 0,18 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (0,100 г, 1,32 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,29 ммоль) в ДМФ (2 мл). После перемешивания при к.т. в течение 1 часа реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяли в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{31}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=487,3$, найдено 487,2.

Пример 89. 2-(3-(3-(6-(4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрил



Стадия 1. 2-(4-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)пиридин-2-

ил)типеразин-1-ил)этан-1-ол

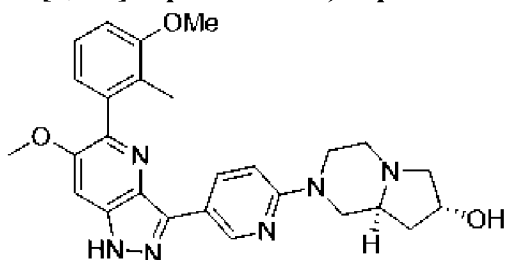


К раствору 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (25 мг, 0,086 ммоль) и карбоната цезия (85 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (0,62 мл) добавляли 2-бромэтан-1-ол (12 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для $C_{11}H_{19}BN_3O_3$ (бороновая кислота, $M+H$)⁺: $m/z=252,2$, найдено 252,3.

Стадия 2. 2-(3-(3-(6-(4-(2-Гидроксиэтил)типеразин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрил

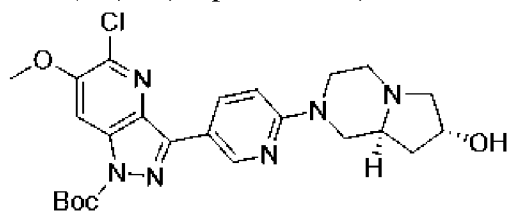
К раствору *трет*-бутил 5-(3-(цианометил)-2-метилфенил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (Пример 55, стадия 1; 30 мг, 0,059 ммоль) в 1,4-диоксане (0,27 мл) и воде (27 мкл) добавляли 2-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол (25 мг, 0,074 ммоль), фосфата калия (19 мг, 0,089 ммоль) и XphosPd G2 (9 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут, затем разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин с последующей очисткой второй колонки C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,15% NH_4OH , при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{30}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=484,3$, найдено 484,4. ^1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,30-13,10 (с, 1H), 9,74-9,64 (с, 1H), 9,19 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,47 (дд, $J=8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,44 (дд, $J=7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=13,9$ Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (дд, $J=6,1, 4,3$ Гц, 2H), 3,58 (д, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,33-3,18 (м, 4H), 3,17-3,08 (м, 2H), 2,05 (с, 3H) ppm.

Пример 90. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(6-Метокси-5-(3-метокси-2-метилфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиперазин-7-ол



Стадия 1. *трет*-Бутил 5-хлоро-3-(6-((7*R*,8*aS*)-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-

a]пиразин-2(1*H*)-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат

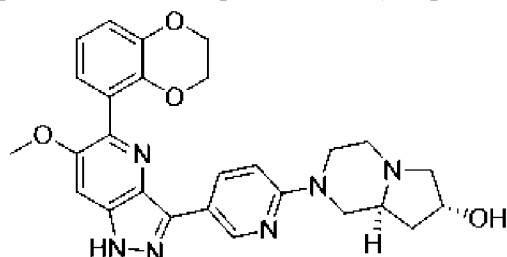


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 1, Стадии 1-7, с использованием (7*R*,8*aS*)-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ола (Пример 83, Стадии 1-2) вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{30}ClN_6O_4$ ($M+H$)⁺ ($M+H$)⁺: $m/z=501,2$, найдено: 501,2.

Стадия 2. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(6-Метокси-5-(3-метокси-2-метилфенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ол

трет-Бутил 5-хлоро-3-(6-((7*R*,8*aS*)-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-2(1*H*)-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (8 мг, 0.02 ммоль), (3-метокси-2-метилфенил)борную кислоту (5,30 мг, 0,032 ммоль), XphosPd G2 (1,9 мг, 2,4 мкмоль) и фосфат калия (5,1 мг, 0,024 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заполняли N_2 . После добавления 1,4-диоксана (1 мл) и воды (100 мкл) реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем ее разбавляли CH_3CN и водой и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{27}H_{31}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=487,3$, найдено 487,3. ¹H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,23-9,16 (м, 1H), 8,51 (дд, $J=8,9$, 2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,25 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=8,4$, 1,2 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=7,6$, 1,1 Гц, 1H), 4,52-4,43 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 1H), 4,16-4,00 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 6H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,73-3,60 (м, 3H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,47-3,40 (м, 2H), 2,19-1,95 (м, 2H), 1,92 (с, 3H) ppm.

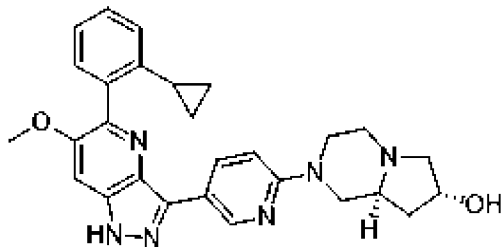
Пример 91. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ол



Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в примере 90, с использованием 2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)-4,4,5,5-

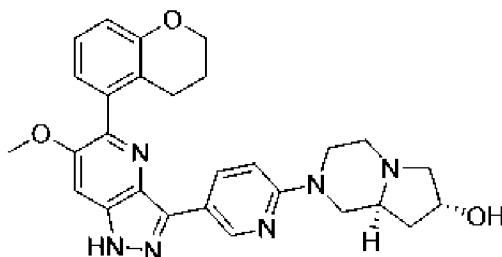
тетраметил-1,3,2-диоксaborолана вместо (3-метокси-2-метилфенил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{27}H_{29}N_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=501,2$; найдено 501,2.

Пример 92. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-Циклопропилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол



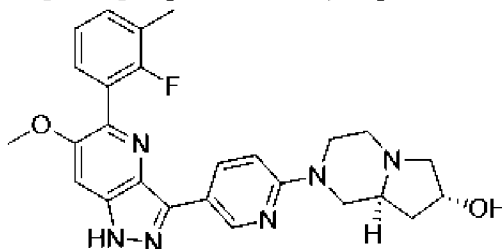
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 90, с использованием (2-циклопропилфенил)бороновой кислоты вместо (3-метокси-2-метилфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{28}H_{31}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=483,2$; найдено 483,3.

Пример 93. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(Хроман-5-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 90, с использованием 2-(хроман-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолановой кислоты вместо (3-метокси-2-метилфенил)борной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{28}H_{31}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=499,3$; найдено 499,2.

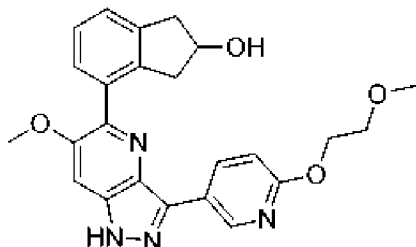
Пример 94. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-Фторо-3-метилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол



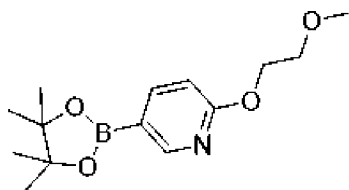
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 90, с использованием (2-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты вместо (3-метокси-2-метилфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{26}H_{28}FN_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=475,2$; найдено 475,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,25-9,18 (м, 1H), 8,50 (дд, *J*=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,37 (т,

$J=7,4$ Гц, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,21 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,30 (дд, $J=14,0$, 4,3 Гц, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,73-3,60 (м, 3H), 3,58-3,46 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,17-1,91 (м, 2H) ppm.

Пример 95. 4-(6-Метокси-3-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол



Стадия 1. 2-(2-Метоксиэтокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиридин

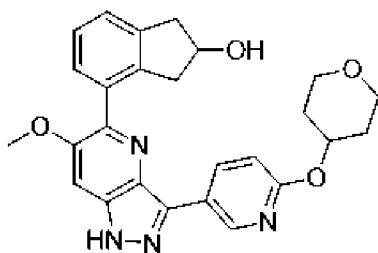


Смесь 5-бром-2-(2-метоксиэтокси)пиридина (250 мг, 1,08 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксaborолана) (356 мг, 1,4 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия(II) (88 мг, 0,11 ммоль) и ацетата калия (159 мг, 1,62 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{14}H_{23}BNO_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=280,2$; найдено 280,2.

Стадия 2. 4-(6-Метокси-3-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол

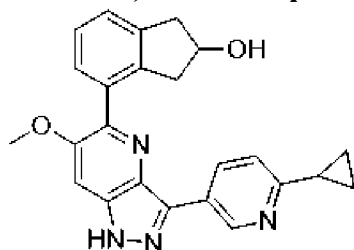
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 73, с использованием 2-(2-метоксиэтокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридина вместо 2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридина в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{24}H_{25}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=433,2$; найдено 433,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,23 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,62 (дд, $J=8,6$, 2,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,32 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 4,45-4,41 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,71-3,64 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,16 (дд, $J=16,0$, 6,0 Гц, 1H), 3,03 (дд, $J=16,4$, 6,0 Гц, 1H), 2,84 (дд, $J=15,9$, 3,8 Гц, 1H), 2,65 (дд, $J=16,4$, 3,9 Гц, 1H) ppm.

Пример 96. 4-(6-Метокси-3-(6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол



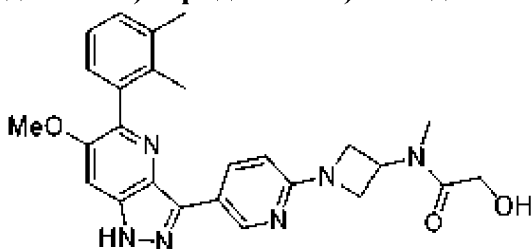
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 95, с использованием 5-бром-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)пиридина вместо 5-бром-2-(2-метоксиэтокси)пиридина в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{26}H_{27}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=459,2$; найдено 459,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,22 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,61 (дд, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,32 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,24 (tt, $J=8,9, 4,2$ Гц, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,88-3,83 (м, 2H), 3,57-3,45 (м, 2H), 3,16 (дд, $J=16,0, 6,1$ Гц, 1H), 3,01 (дд, $J=16,4, 6,0$ Гц, 1H), 2,84 (дд, $J=15,9, 3,8$ Гц, 1H), 2,64 (дд, $J=16,4, 3,8$ Гц, 1H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H) ppm.

Пример 97. 4-(3-(6-Циклопропилпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ол



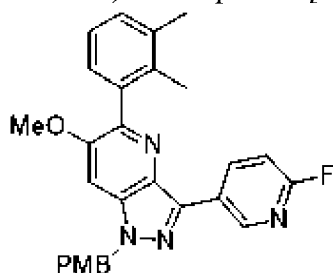
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 73, с использованием (6-циклопропилпиридин-3-ил)бороновой кислоты вместо 2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{24}H_{23}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=399,2$; найдено 399,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,47 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,29 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,55-4,44 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,16 (дд, $J=16,0, 6,0$ Гц, 1H), 3,04 (дд, $J=16,4, 5,9$ Гц, 1H), 2,84 (дд, $J=16,1, 3,8$ Гц, 1H), 2,64 (дд, $J=16,3, 3,8$ Гц, 1H), 2,29-2,17 (м, 1H), 1,15-0,94 (м, 4H) ppm.

Пример 98. *N*-(1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамид



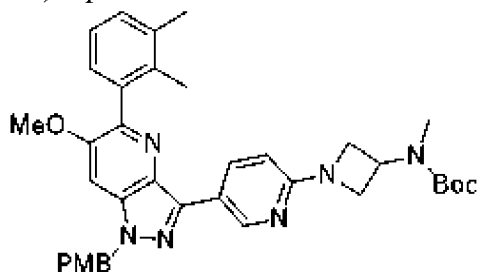
Стадия 1. 5-(2,3-Диметилфенил)-3-(6-фторотиридин-3-ил)-6-метокси-1-(4-

*метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



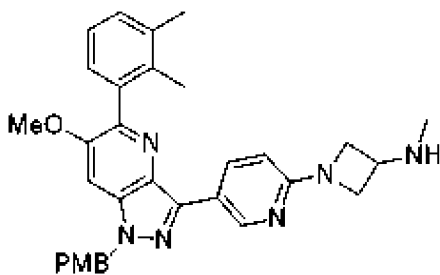
К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 69, Стадия 1, 255 мг, 0,511 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 2-фторо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пиридин (219 мг, 0,940 ммоль), фосфат калия (312 мг, 1,47 ммоль), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II) (40 мг, 0,049 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₂₆FN₄O₂ (M+H)⁺: m/z=469,2; найдено 469,2.

*Стадия 2. трет-Бутил (1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамат*



К раствору 5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторопиридин-3-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (120 мг, 0,256 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) добавляли *трет*-бутил азетидин-3-ил(метил)карбамат (114 мг, 0,512 ммоль) и карбонат цезия (417 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 100 °С в течение 5 часов. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₇H₄₃N₆O₄ (M+H)⁺: m/z=635,2; найдено 635,2.

*Стадия 3. 1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-N-метилазетидин-3-амин*

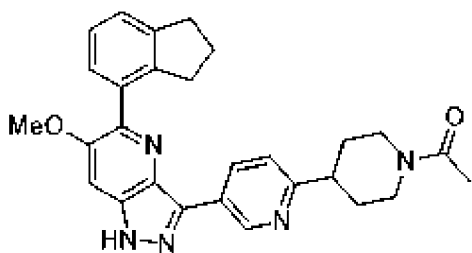


К раствору *трет*-бутил-(1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамата (163 мг, 0,256 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₃₂H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=535,3; найдено 535,2.

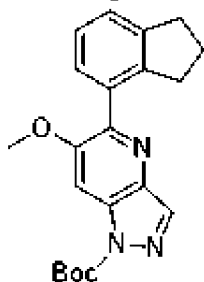
*Стадия 4. N-(1-(5-(5-(2,3-Диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-2-гидрокси-N-метилацетамид*

К раствору 1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилазетидин-3-амин (10 мг, 0,019 ммоль) в дихлорометане (0,5 мл) добавляли 2-гидроксиуксусную кислоту (7 мг, 0,09 ммоль), триметиламин (22 мг, 0,17 ммоль) и HATU (11 мг, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=473,2; найдено 473,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,41 (с, 1H), 9,07 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,66 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,24 (дд, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,18 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,12 (дд, *J*=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,98 (т, *J*=9,9 Гц, 1H), 5,30 (тд, *J*=8,1, 3,8 Гц, 1H), 4,44 (т, *J*=9,0 Гц, 2H), 4,35-4,29 (м, 2H), 4,17 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,98 (с, 3H) ppm.

Пример 99. 1-(4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

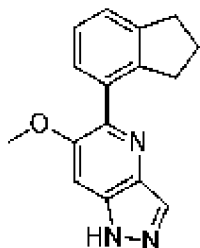


Стадия 1. *трет*-бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат



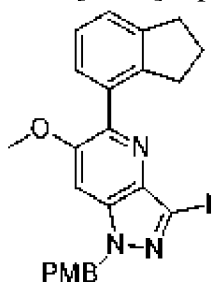
трет-Бутил 5-хлор-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (6,4 г, 22,5 ммоль), 2-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,0 г, 24,7 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,89 г, 1,124 ммоль) и Cs₂CO₃ (14,65 г, 45,0 ммоль) помещали в нижнюю колбу объемом 250 мл и колбу вакуумировали и трижды заполнили N₂. К смеси добавляли диоксан (80 мл) и воду (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением белого твердого вещества (7,20 г, 88%). ЖХМС рассчитана для C₂₁H₂₄N₃O₃ (M+H)⁺: m/z=366,2; найдено 366,2.

Стадия 2. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



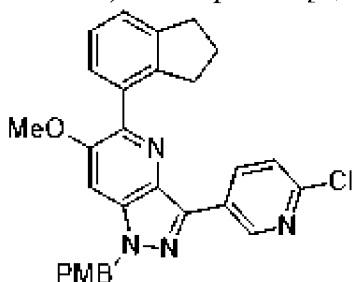
трет-Бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (7,20 г, 19,7 ммоль) в смеси ДХМ (30 мл) и TFA (15,0 мл) перемешивали при к.т. В течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растворяли в ДХМ и нейтрализовали раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют *in vacuo*. Полученный неочищенный материал использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₁₆H₁₆N₃O (M+H)⁺: m/z=266,1; найдено 266,1.

Стадия 3. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-

*1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*

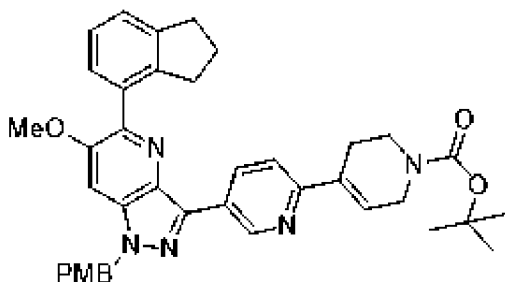
1-Йодопирролидин-2,5-дион (6,11 г, 27,1 ммоль) добавляли к раствору 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (6,00 г, 22,61 ммоль) в ДМФА (60 мл). После перемешивания при 60 °С в течение 1 часа смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением карбоната цезия (14,74 г, 45,2 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (3,66 мл, 27,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют *in vacuo*. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением твердого вещества желтого цвета. ЖХМС рассчитана для C₂₄H₂₃IN₃O₂ (M+H)⁺: m/z 512,2; найдено 512,2.

*Стадия 4. 3-(6-Хлортиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



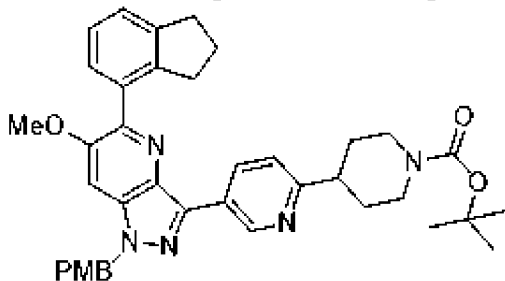
5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (6,0 г, 11,73 ммоль), (6-хлоропиридин-3-ил)борную кислоту (2,2 г, 14,08 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,96 г, 1,173 ммоль) и фосфат калия (3,24 г, 15,25 ммоль) помещали в круглодонную колбу на 250 мл, колбу откачивали и трижды заливали N₂. В колбу переносили диоксан (80 мл) и воду (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением твердого вещества желтого цвета (5,0 г, 86%). ЖХМС рассчитана для C₂₉H₂₆ClN₄O₂ (M+H)⁺: m/z=497,2; найдено 497,2.

*Стадия 5. трет-Бутил-5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-битиридин]-1'(2'H)-карбоксилат*



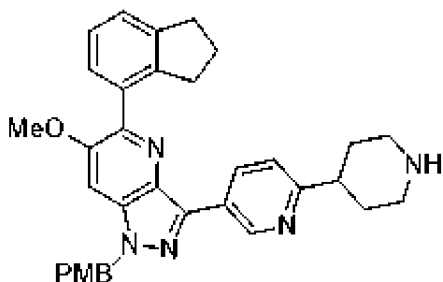
3-(6-Хлоропиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (3,75 г, 7,55 ммоль), XPhos Pd G2 (0,6 г, 0,76 ммоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (3,03 г, 9,81 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,92 г, 15,09 ммоль) помещали в круглодонную колбу с пробкой на 250 мл. После вакуумирования колбы и ее трехкратного заполнения N₂ в колбу переносили диоксан (80 мл) и воду (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением масла (4,0 г, 82%). ЖХМС рассчитана для C₃₉H₄₂N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=644,2; найдено 644,2.

Стадия 6. *трет*-Бутил 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилата (0,80 г, 1,2 ммоль) и Pd-C (0,132 г, 0,124 ммоль) в MeOH (10 мл) и этилацетате (10 мл) перемешивали в шейкере Парра при давлении H₂ 30 psi в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (0,80 г, 99%). ЖХМС рассчитана для C₃₉H₄₄N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=646,2; найдено 646,2.

Стадия 7. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



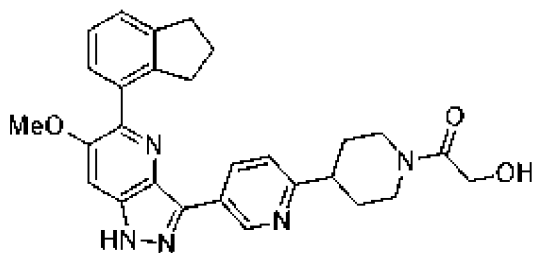
4 н раствор HCl в диоксане (10 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 1,24 ммоль) в смеси EtOAc (5 мл) и метанола (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали досуха *in vacuo* с получением продукта в виде соли HCl (0,80 г, >98%). ЖХМС рассчитана для C₃₄H₃₆N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=546,2; найдено 546,2.

Стадия 8. 1-(4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

Раствор 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (0,80 г, 1,466 ммоль) и триэтиламина (0,511 мл, 3,67 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до 0 °С и ацетилхлорид (2,2 мл, 2,2 ммоль) добавляли по каплям через шприц. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем гасили водой. Желаемый продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в *in vacuo*.

Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,66 г, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Смесь разбавляли CH₃CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₈H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=468,2; найдено 468,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,49 (с, 1H), 9,56 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,80 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,65 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,30 (т, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,24 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,55 (д, *J*=13,2 Гц, 1H), 4,53 (д, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,17 (тд, *J*=13,1, 2,7 Гц, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,96 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,80 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 2,65 (тд, *J*=12,8, 2,8 Гц, 1H), 2,04 (с, 3H), 2,02-1,86 (м, 4H), 1,74 (кд, *J*=12,6, 4,2 Гц, 1H), 1,59 (кд, *J*=12,6, 4,3 Гц, 1H) ppm.

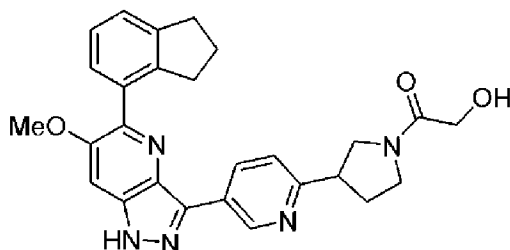
Пример 100. 1-(4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он



Раствор 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (1,0 г, 1,83 ммоль) (из Примера 99, Стадия 7), 2-гидроксиуксусной кислоты (0,14 г, 1,8 ммоль), НАТУ (1,22 г, 2,75 ммоль) и DIPEA (0,960 мл, 5,50 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Раствор концентрировали *in vacuo*.

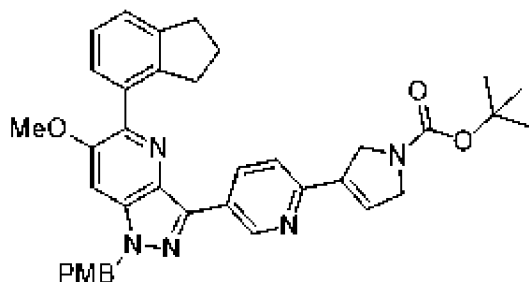
Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,660 г, 4,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и целевой продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток повторно растворяли в CH₃CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₈H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=484,2; найдено 484,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,49 (с, 1H), 9,56 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,82 (дд, *J*=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,30 (т, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,24 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,51 (д, *J*=13,1 Гц, 1H), 4,14 (т, *J*=7,4 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,90 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,15-2,80 (м, 4H), 2,96 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 2,83-2,71 (м, 3H), 2,03-1,90 (м, 4H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,69-1,58 (м, 1H) ppm.

Пример 101. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он (Пик 1)



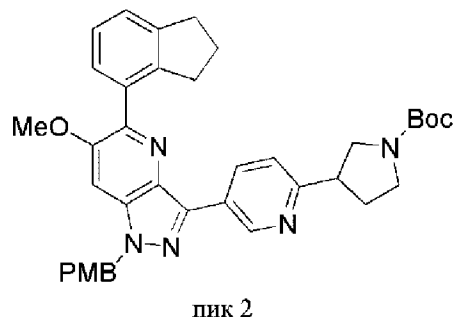
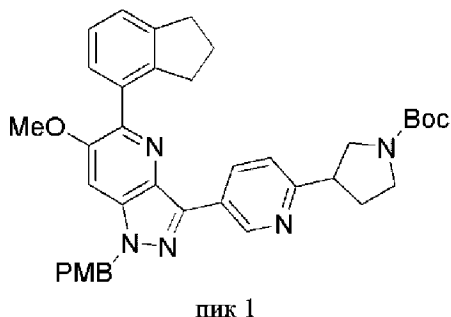
пик 1

Стадия 1. трет-Бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат



Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 99, Стадия 5, с использованием *трет*-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата. ЖХ-МС рассчитана для $C_{38}H_{40}N_5O_4(M+H)^+$: $m/z=630,3$; найдено 630,2.

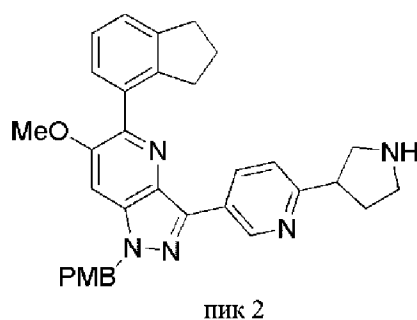
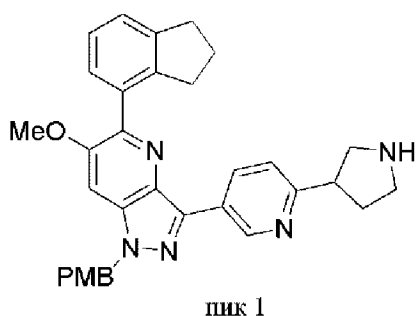
Стадия 2. *трет*-Бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (Пик 1 и Пик 2)



Рацемическую смесь этого соединения готовили в соответствии с процедурой, описанной в Примере 99, Стадия 6, с использованием *трет*-бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил-5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{42}N_5O_4(M+H)^+$: $m/z=632,3$; найдено 632,2.

Два энантиомера разделяли с помощью хирального препаративного SFC (Phenomenex Cellulose-5, 5 мкм, 21,2×250 мм, элюируя 15% MeOH в CO₂, при скорости потока 90 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}=4,9$ мин, $t_{R, \text{пик } 2}=5,6$). Пик 1 и Пик 2 собирали и растворители выпаривали *in vacuo*. ЖХМС рассчитана для $C_{38}H_{42}N_5O_4(M+H)^+$: $m/z=632,3$; найдено 632,2.

Стадия 3. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (Пик 1 и Пик 2)



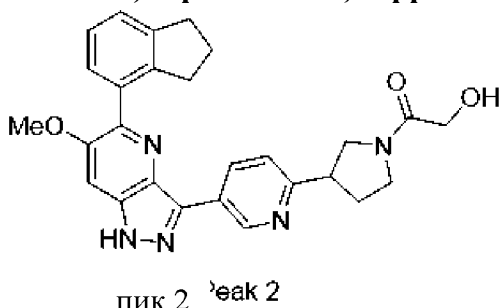
Эти соединения были приготовлены в соответствии с процедурой, описанной в Примере 99, Стадия 7, с использованием *трет*-бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата. ЖХ-МС рассчитана для $C_{33}H_{34}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ : $m/z=532,3$; найдено 532,2.

Стадия 4. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он (Пик 1)

Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 100, с использованием 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пик 1) вместо 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ : $m/z=470,2$; найдено 470,2.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,43 (с, 1H), 9,56 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,73 (тд, $J=8,1, 7,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=15,1$ Гц, 2H), 7,30 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,24 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,10-3,98 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,73-3,60 (м, 3H), 3,51-3,36 (м, 1H), 2,96 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,40-2,13 (м, 2H), 1,98 (п, $J=7,4$ Гц, 2H) ppm.

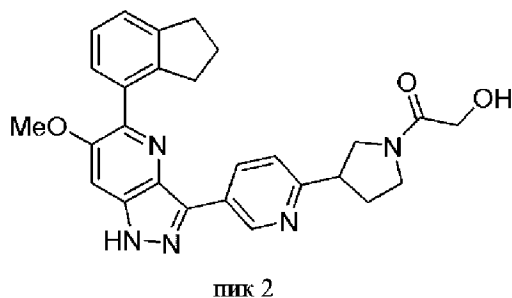
Пример 102. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он (Пик 2)



Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 100, с использованием 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пик 2) вместо 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ : $m/z=470,2$;

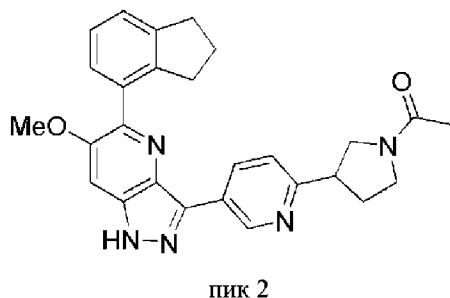
найдено 470,2.

Пример 103. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он (Пик 1)



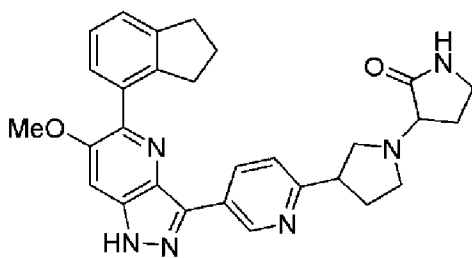
Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 99, стадия 8, с использованием 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пик 1) вместо 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=454,2$; найдено 454,2.

Пример 104. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он (Пик 2)



Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 99, стадия 8, с использованием 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пик 2) вместо 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=454,2$; найдено 454,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,45 (с, 1H), 9,57 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,76 (ддд, *J*=10,2, 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,30 (т, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,24 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,95-3,83 (м, 4H), 3,74-3,50 (м, 3H), 3,46 (дд, *J*=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,34 (ддд, *J*=11,6, 9,3, 7,0 Гц, 1H), 2,96 (д, *J*=14,7 Гц, 2H), 2,80 (т, *J*=7,3 Гц, 2H), 2,38-2,15 (м, 2H), 2,14-1,94 (м, 4H) ppm.

Пример 105. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-[1,3'-бипирролидин]-2'-он (Пик 1)

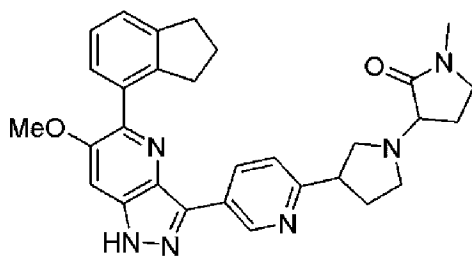


пик 1

Смесь 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пик 1) (15 мг, 0,028 ммоль), 3-бромпирролидин-2-она (7 мг, 0,042 ммоль) и карбоната цезия (18 мг, 0,056 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и DMF (0,2 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Раствор концентрировали *in vacuo*.

Остаток растворяли в ДХМ (0,5 мл) и добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,16 г, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Смесь разбавляли CH_3CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=495,2$; найдено 495,2.

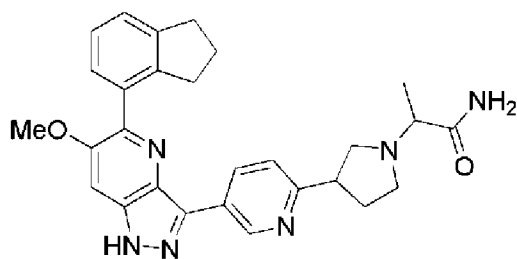
Пример 106. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1'-метил-[1,3'-бипирролидин]-2'-он (Пик 1)



пик 1

Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 105, с использованием 3-бром-1-метилпирролидин-2-она вместо 3-бромпирролидин-2-она. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=509,3$; найдено 509,2.

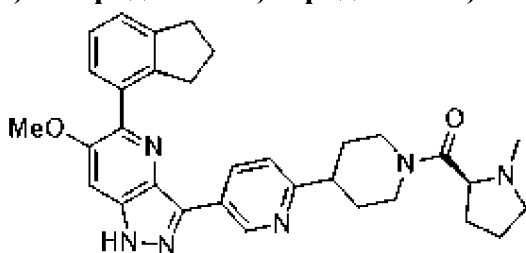
Пример 107. 2-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пропанамид (Пик 1)



пик 1

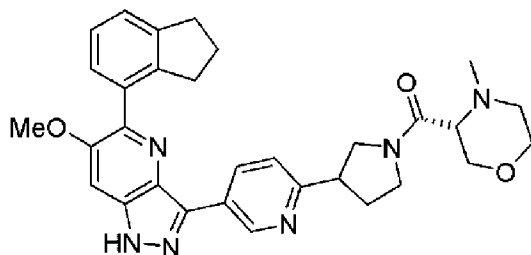
Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 105, с использованием 2-бромпропанамида вместо 3-бромпирролидин-2-она. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{31}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ : $m/z=483,2$; найдено 483,2.

Пример 108. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(1-(метил-*L*-пролил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 100, с использованием метил-*L*-пролина вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. ЖХ-МС рассчитана для $C_{32}H_{37}N_6O_2$ ($M+H$)⁺ : $m/z=537,3$; найдено 537,3.

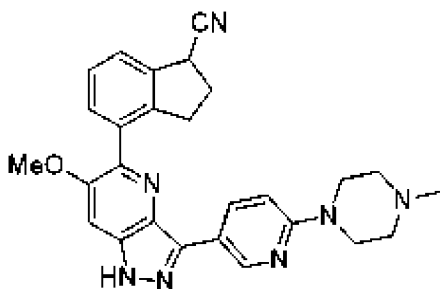
Пример 109. (3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)((*R*)-4-метилморфолин-3-ил)метанон (Пик 2)



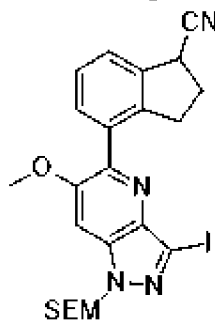
пик 2

Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 102, с использованием (*R*)-4-метилморфолин-3-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. ЖХ-МС рассчитана для $C_{31}H_{35}N_6O_3$ ($M+H$)⁺ : $m/z=539,3$; найдено 539,3.

Пример 110. 4-(6-Метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил



Стадия 1. 4-(3-Йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



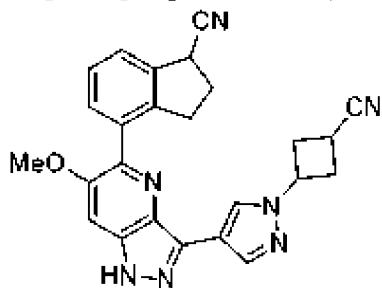
NIS (2,01 г, 8,96 ммоль) добавляли к раствору 4-(6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила (2,6 г, 8,96 ммоль) в ДМФ (60 мл). После перемешивания при 60°C в течение 2 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли DIEA (3,13 мл, 17,91 ммоль) и SEM-Cl (2,4 мл, 13,43 ммоль). После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 12 часов добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₈IN₄O₂Si (M+H)⁺: m/z=547,1; найдено 547,1.

Стадия 2. 4-(6-Метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)тиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

4-(3-Йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (50 мг, 0,091 ммоль), 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин (42 мг, 0,137 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8 мг, 9,68 мкмоль), и Na₂CO₃ (20 мг, 0,183 ммоль) помещали в ампулу, а ампулу вакуумировали и трижды заливали N₂. После добавления 1,4-диоксана (1 мл) и воды (100 мкл) реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали и добавляли 1 мл MeOH и раствора гидроксида аммония, смесь перемешивали в течение 10 минут, затем разбавляли CH₃CN и водой и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для

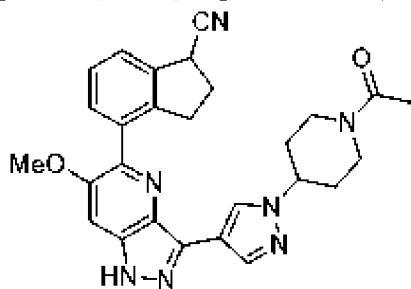
$C_{27}H_{28}N_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=466,2$; найдено 466,2.

Пример 111. 4-(3-(1-(3-Цианоциклобутил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил



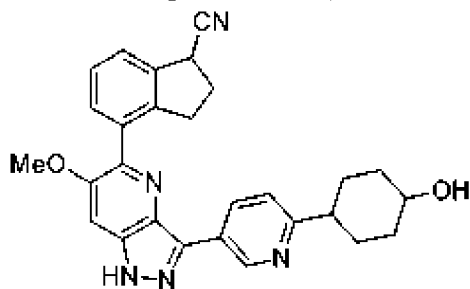
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 110, с использованием 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила вместо 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина на Стадии 2. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{25}H_{22}N_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=436,2$; найдено 436,2.

Пример 112. 4-(3-(1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

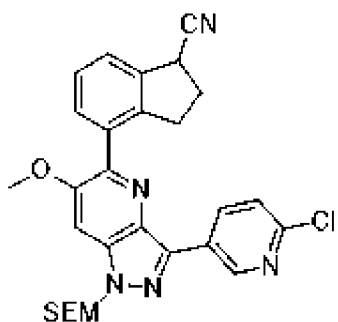


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 110, с использованием 1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она вместо 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина на Стадии 2. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=482,2$; найдено 482,2.

Пример 113. 4-(3-(6-(4-Гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

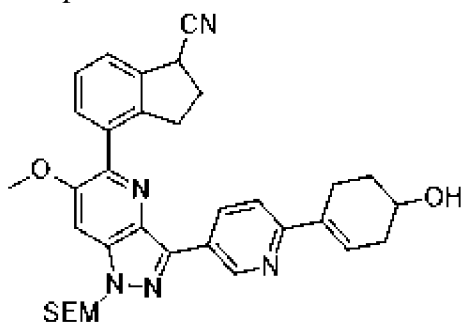


Стадия 1. 4-(3-(6-Хлотиридин-3-ил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил



4-(3-Йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил (400 мг, 0,732 ммоль), (6-хлоропиридин-3-ил)борную кислоту (127 мг, 0,805 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (60 мг, 0,073 ммоль) и K₃PO₄ (310 мг, 1,46 ммоль) помещали во флакон с перегородкой. Флакон откачивали и трижды заполняли N₂, добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали. Фильтрат разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают соляным раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₃₁ClN₅O₂Si (M+H)⁺: m/z=532,2; найдено 532,1.

Стадия 2. 4-(3-(6-(4-Гидроксициклогекс-1-ен-1-ил)тиридин-3-ил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



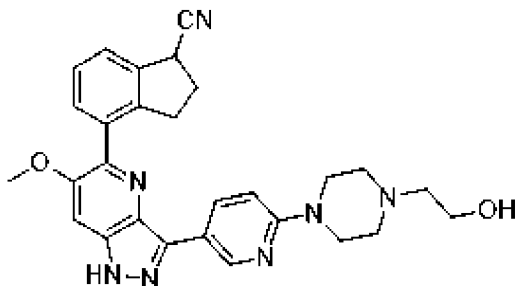
4-(3-(6-Хлоропиридин-3-ил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил (50 мг, 0,094 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобооролан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол (32 мг, 0,141 ммоль), Xphos-PdG2 (8 мг, 9,40 мкмоль) и K₃PO₄ (40 мг, 0,188 ммоль) помещали во флакон с перегородкой. Флакон откачивали и трижды заполняли N₂, добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали. Фильтрат разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают соляным раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₄H₄₀N₅O₃Si (M+H)⁺: m/z=594,3; найдено 594,3.

Стадия 3. 4-(3-(6-(4-Гидроксициклогексил)тиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

Смесь 4-(3-(6-(4-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1-((2-

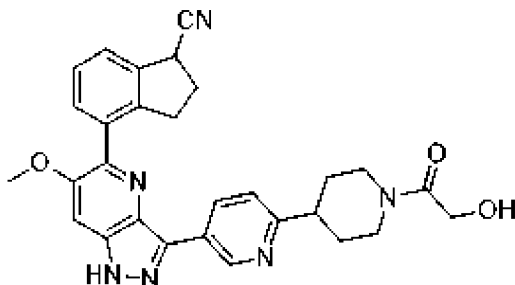
(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила (35 мг, 0.059 ммоль) и палладия-на-углероде (6 мг, 10%) в метаноле (5 мл) присоединяли к баллону, наполненному водородом, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем добавляли 4 н раствор HCl в диоксане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем его разбавляли метанолом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₂₈N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=466,2, найдено 466,2.

Пример 114. 4-(3-(6-(4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

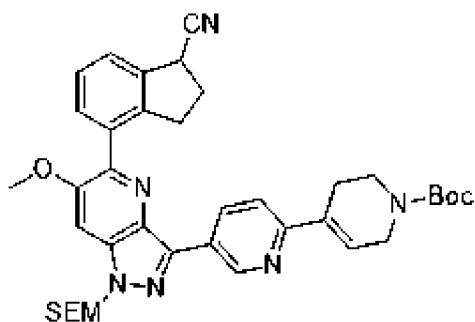


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 110, с использованием 2-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина на Стадии 2. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₈H₃₀N₇O₂ (M+H)⁺: m/z=496,2; найдено 496,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,2 (1H, с), 9,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,52 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,57 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J=13,6 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,60 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,31 (м, 4H), 3,17-3,12 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,21 (м, 1H) ppm.

Пример 115. 4-(3-(6-(1-(2-Гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

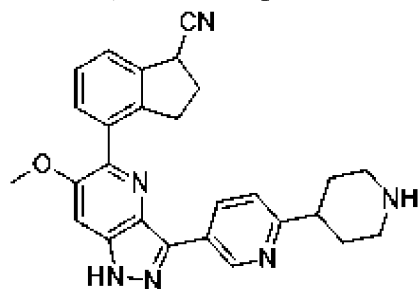


*Стадия 1. трет-бутил 5-(5-(1-Циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилат*



Смесь 4-(3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила (600 мг, 1,098 ммоль), *трет*-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилата (467 мг, 1,208 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (90 мг, 0,110 ммоль) и K₃PO₄ (466 мг, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (0,6 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал растворяли в метаноле и очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₈H₄₇N₆O₄Si (M+H)⁺: m/z=679,3; найдено 679,3.

Стадия 2. 4-(6-Метокси-3-(6-(пиперидин-4-ил)тиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



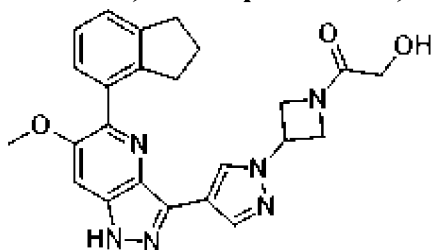
Смесь *трет*-бутил 5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилата (150 мг, 0,221 ммоль) и палладия-на-угле (23 мг, 10%) в метаноле (5 мл) присоединяли к баллону, наполненному водородом, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем добавляли 4 н раствор HCl в диоксане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем его разбавляли метанолом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₇H₂₇N₆O (M+H)⁺: m/z=451,2, найдено 451,2.

Стадия 3. 4-(3-(6-(1-(2-Гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)тиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

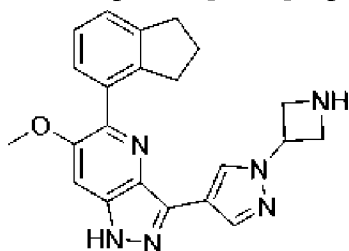
НАТУ (63 мг, 0,166 ммоль) добавляли к раствору 2-гидроксиуксусной кислоты (13 мг, 0,166 ммоль), 4-(6-метокси-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила (50 мг, 0,111 ммоль) и DIEA (39

мкл, 0,222 ммоль) в ДМФ (1 мл). После перемешивания при к.т. в течение 1 часа реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=509,2$, найдено 509,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,5 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,76 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,41 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,57 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 4,13 (к, $J=14,8$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,75 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,22 (дд, $J=12,5, 8,2$ Гц, 1H), 1,93 (д, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,62 (м, 2H) ppm.

Пример 116. 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он



Стадия 1. 3-(1-(Азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



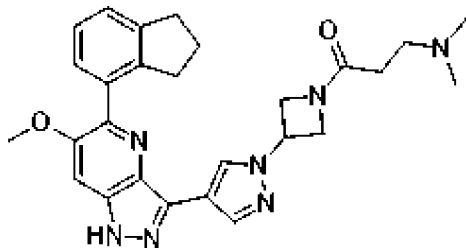
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 129, с использованием *трет*-бутил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил (*S*)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{23}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=387,2$; найдено 387,2.

Стадия 2. 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

Раствор 3-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (10 мг, 0,026 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (2 мг, 0,026 ммоль), реагент ВОР (17 мг, 0,04 ммоль) и DIPEA (14 мкл, 0,078 ммоль) в ДМФ (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли 0,1 мл 1 н. раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода,

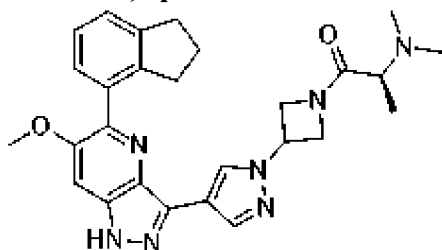
содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{25}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=445,2$; найдено 445,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,47 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 5,44 (ддд, $J=12,7, 7,7, 4,9$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,51 (дд, $J=9,7, 5,3$ Гц, 1H), 4,36 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,20 (дд, $J=10,3, 5,3$ Гц, 1H), 3,97 (д, $J=1,8$ Гц, 2H), 3,87 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,95 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,98 (п, $J=7,3$ Гц, 2H) ppm.

Пример 117. 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он



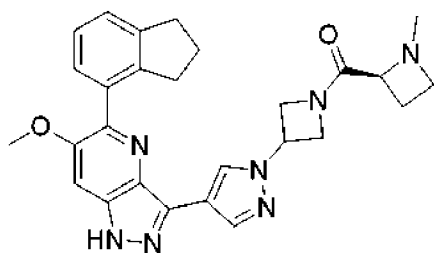
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием в качестве исходного материала 3-(диметиламино)пропановой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{32}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=486,2$; найдено 486,3.

Пример 118. (*S*)-1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)пропан-1-он



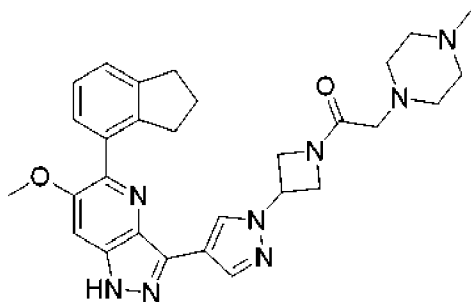
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием диметил-*L*-аланина вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{32}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=486,2$; найдено 486,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,81 (с, 1H), 8,52 (дд, $J=8,3, 1,8$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=12,5, 7,4$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,48 (м, 1H), 4,80 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,74-4,63 (м, 1H), 4,58-4,41 (м, 1H), 4,29 (м, 1H), 4,13 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,87 (д, $J=1,7$ Гц, 3H), 2,95 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,80 (д, $J=4,0$ Гц, 6H), 1,98 (п, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,44 (дд, $J=7,0, 1,8$ Гц, 3H) ppm.

Пример 119. (*S*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-метилазетидин-2-ил)метанон



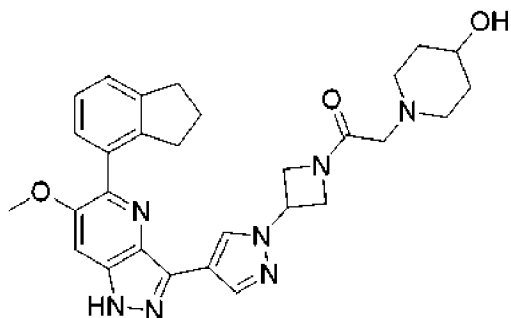
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*S*)-1-метилазетидин-2-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{30}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=484,2$; найдено 484,2.

Пример 120. 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием в качестве исходного материала 2-(4-метилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{35}N_8O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=527,3$; найдено 527,3.

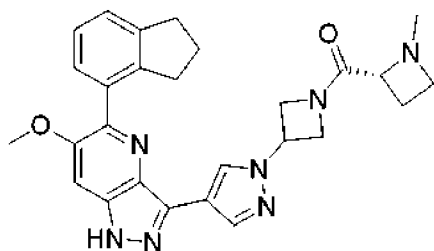
Пример 121. 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этан-1-он



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием в качестве исходного материала 2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)уксусной кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{34}N_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=528,3$; найдено 528,2.

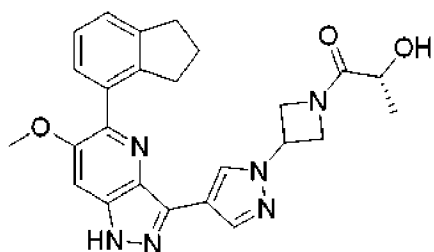
Пример 122. (*R*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-метилазетидин-2-

ил)метанон



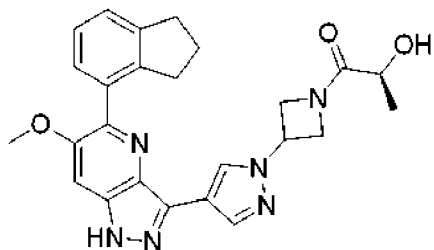
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*R*)-1-метилазетидин-2-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{30}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=484,2$; найдено 484,2.

Пример 123. (*R*)-1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пироло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он



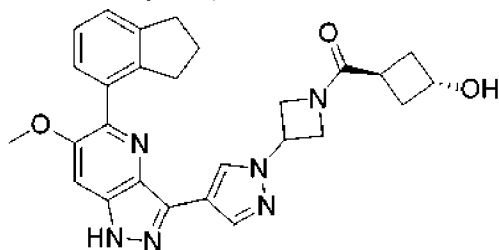
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*R*)-2-гидроксипропановой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{27}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=459,2$; найдено 459,2 ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,47 (с, 1H), 8,22 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,43 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,33 (дт, $J=17,0, 9,2$ Гц, 1H), 4,23-4,12 (м, 2H), 3,87 (д, $J=1,7$ Гц, 3H), 2,95 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,98 (п, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,21 (дд, $J=6,7, 1,7$ Гц, 3H).

Пример 124. (*S*)-1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пироло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он



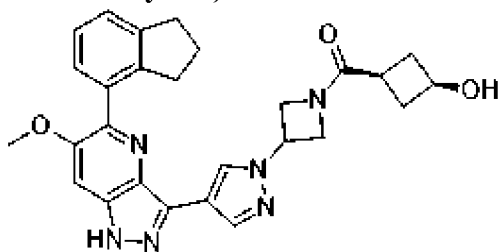
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*S*)-2-гидроксипропановой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{27}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=459,2$; найдено 459,2

Пример 125. (3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)((*транс*)-3-гидроксициклобутил)метанон



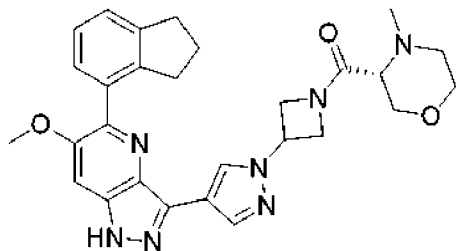
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*транс*)-3-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=485,2$; найдено 485,2

Пример 126. (3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)((*цис*)-3-гидроксициклобутил)метанон



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*цис*)-3-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=485,2$; найдено 485,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,47 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,28 (т, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,41 (м, 1H), 4,52 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,38 (дд, $J=9,1, 5,3$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=9,9, 8,2$ Гц, 1H), 4,14 (дд, $J=10,1, 5,3$ Гц, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,95 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,56-2,46 (м, 1H), 2,31 (м, 2H), 2,02-1,90 (м, 4H).

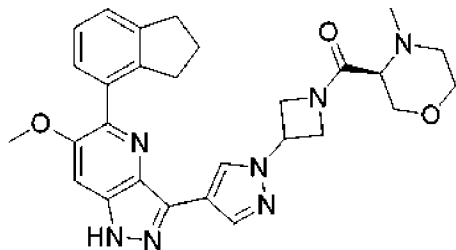
Пример 127. (*R*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(4-метилморфолин-3-ил)метанон



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*R*)-4-метилморфолин-3-карбоновой кислоты вместо 2-

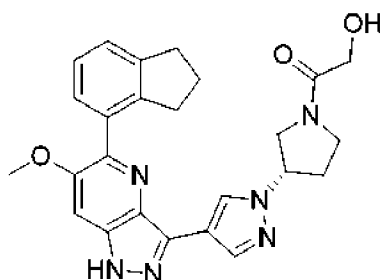
гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=514,2 ; найдено 514,2

Пример 128. (S)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил(4-метилморфолин-3-ил)метанон

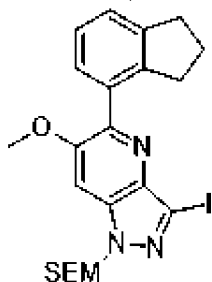


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (S)-4-метилморфолин-3-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=514,2 ; найдено 514,2

Пример 129. (S)-1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он



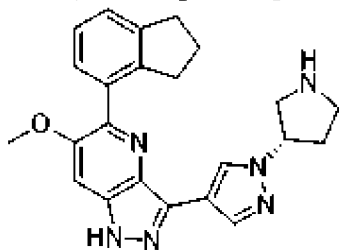
Стадия 1. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (2,20 г, 8,29 ммоль) в ДМФА (26 мл) добавляли N-йодсукцинимид (2,80 г, 12,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения на бане со льдом к реакционной смеси добавляли DIPEA (1,7 мл, 9,95 ммоль), а затем SEM-Cl (1,62 мл, 9,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем гасили водой и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщ. $Na_2S_2O_3$, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью Biotage Isolera. В результате очистки получают желаемый продукт в

виде масла. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{29}IN_3O_2Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=522,1$; найдено 522,1.

Стадия 2. (S)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (440 мг, 0,844 ммоль), *трет*-бутил (S)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,1 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлоро)палладий (1:1) (66 мг, 0,084 ммоль) и K_3PO_4 (358 мг, 1,688 ммоль) помещали во флакон с перегородкой. После 3-кратного вакуума/ N_2 добавляли 1,4-диоксан (6 мл) и воду (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесью EtOAc/вода. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью Biotage Isolera.

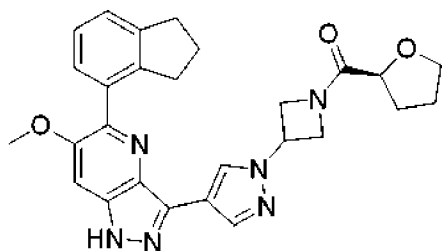
К полученному материалу добавляли ТФУ (5 мл) и ДХМ (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем его концентрировали *in vacuo* и повторно растворяли в MeOH (5 мл). Добавляли концентрированный водный раствор аммиака (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, чтобы получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{25}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=401,2$; найдено 401,2.

Стадия 3. (S)-1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (S)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина вместо 3-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде ТФА. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{27}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=459,2$; найдено 459,2. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 7,48 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,26-7,19 (м, 1H), 5,18-5,12 (м, 1H), 4,04 (с, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,90 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,78-3,61 (м, 2H), 3,57-3,52 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 2,95 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,81 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,46-2,24 (м, 2H), 1,98 (п, $J=7,4$ Гц, 2H).

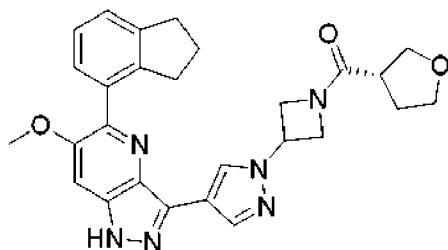
Пример 130. (S)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил(тетрагидрофуран-2-

ил)метанон



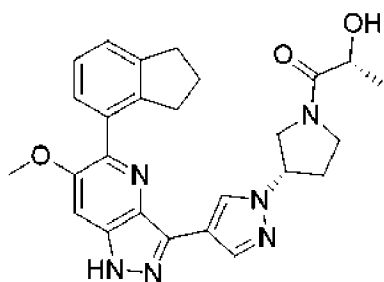
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=485,2$; найдено 485,4

Пример 131. (*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пироло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил(тетрагидрофуран-3-ил)метанон



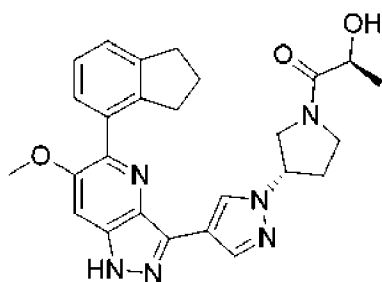
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*S*)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=485,2$; найдено 485,4

Пример 132. (*R*)-1-((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пироло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он



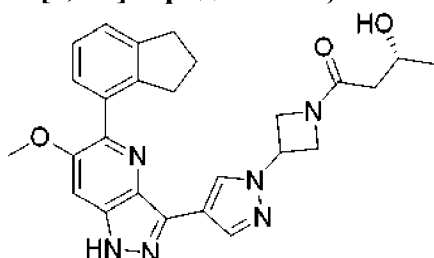
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 129, с использованием (*R*)-2-гидроксипропановой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=473,2$; найдено 473,2

Пример 133. (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пироло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он



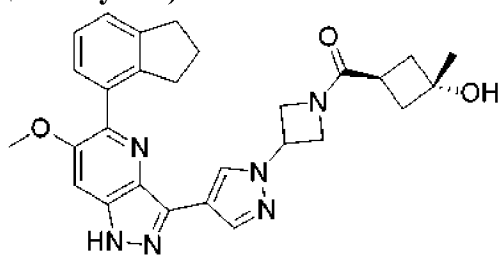
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 129, с использованием (*S*)-2-гидроксипропановой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=473,2$; найдено 473,2

Пример 134. (*R*)-1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-он



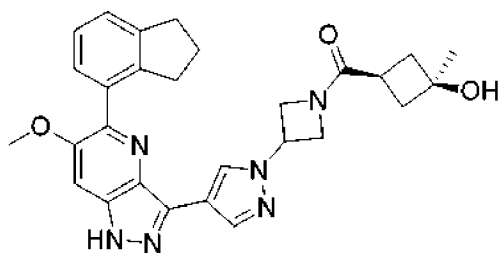
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*R*)-3-гидроксипутановой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{29}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=473,2$; найдено 473,2

Пример 135. (3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)((1*r*,3*r*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метанон



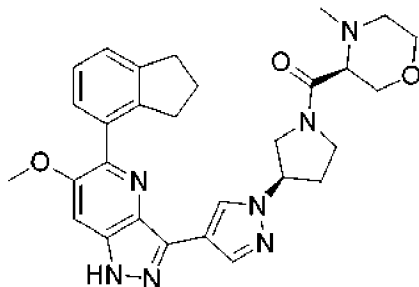
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (1*r*,3*r*)-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{31}N_6O_3$ ($M+H$)⁺ ($M+H$)⁺: $m/z=499,2$; найдено 499,2

Пример 136. (3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)((1*s*,3*s*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метанон

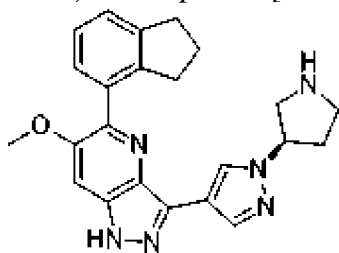


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (1*s*,3*s*)-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{31}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=499,2$; найдено 499,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,47 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,28 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,41 (м, 1H), 4,52 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,39 (дд, $J=9,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J=10,0, 8,1$ Гц, 1H), 4,14 (дд, $J=10,1, 5,3$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,95 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,98 (п, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,25 (с, 3H).

Пример 137. ((*R*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*S*)-4-метилморфолин-3-ил)метанон



*Стадия 1. (R)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*



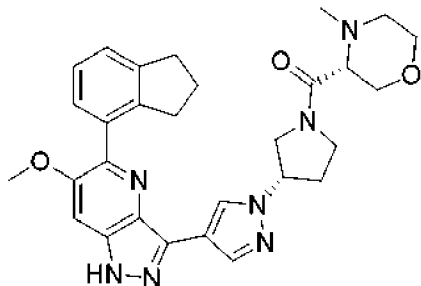
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 129 (стадия 2), с использованием (*R*)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата вместо (*S*)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата в качестве исходного материала ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{25}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=401,2$; найдено 401,2

*Стадия 2. ((R)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((S)-4-метилморфолин-3-ил)метанон*

Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в

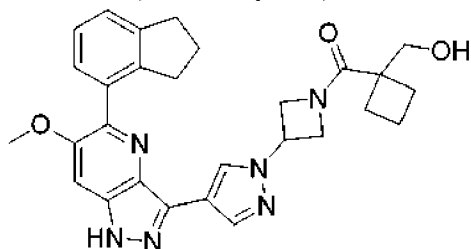
Примере 116, с использованием (*R*)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина вместо 3-(1-(азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина и (*S*)-4-метилморфолин-3-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде TFA. ЖХ-МС рассчитана для C₂₉H₃₄N₇O₃ (M+H)⁺: m/z=528,3 ; найдено 528,3

Пример 138. ((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*R*)-4-метилморфолин-3-ил)метанон



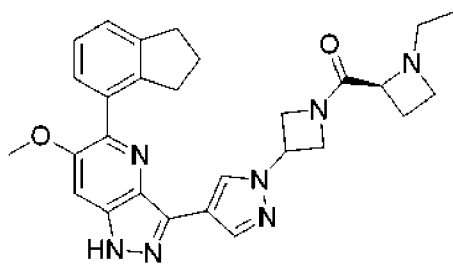
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 129, с использованием (*R*)-4-метилморфолин-3-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₉H₃₄N₇O₃ (M+H)⁺: m/z=528,3 ; найдено 528,3

Пример 139. (3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-(гидроксиметил)циклобутил)метанон



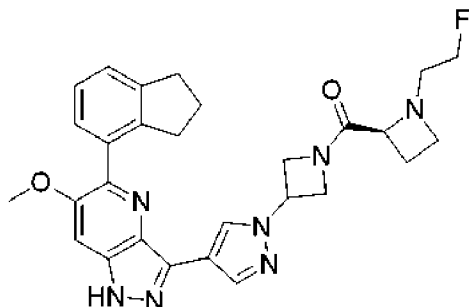
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием в качестве исходного материала 1-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₃₁N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=499,2 ; найдено 499,3

Пример 140. (*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-этилазетидин-2-ил)метанон



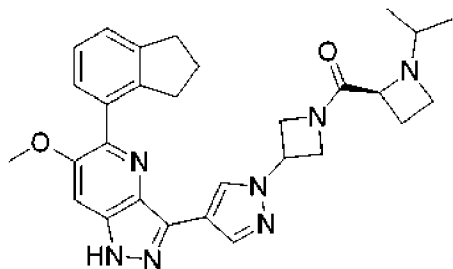
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*S*)-1-этилазетидин-2-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{32}N_7O_2(M+H)^+$: $m/z=498,2$; найдено 498,2

Пример 141. (*S*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)метанон



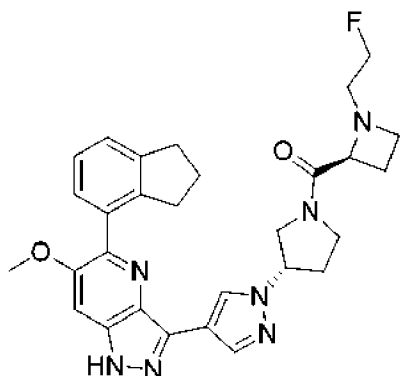
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, используя в качестве исходного вещества (*S*)-1-(2-фторэтил)азетидин-2-карбоновую кислоту вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{31}FN_7O_2(M+H)^+$: $m/z=516,2$; найдено 516,2

Пример 142. (*S*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-изопропилазетидин-2-ил)метанон



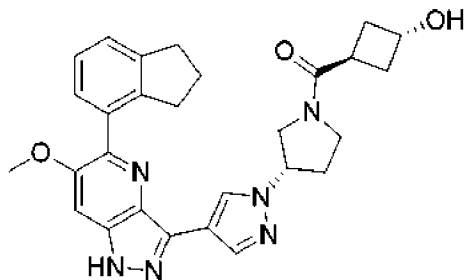
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (*S*)-1-изопропилазетидин-2-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{34}N_7O_2(M+H)^+$: $m/z=512,3$; найдено 512,3

Пример 143. ((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*S*)-1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)метанон



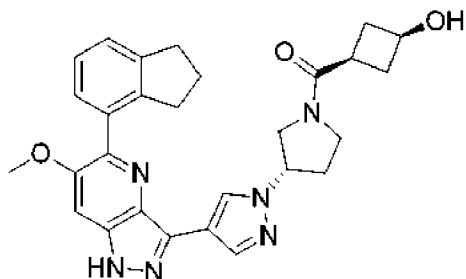
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 129, используя в качестве исходного вещества (*S*)-1-(2-фторэтил)азетидин-2-карбоновую кислоту вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{33}FN_7O_2(M+H)^+$: $m/z=530,3$; найдено 530,3

Пример 144. ((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*транс*)-3-гидроксициклобутил)метанон



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 129, с использованием (*транс*)-3-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{31}N_6O_3(M+H)^+$: $m/z=499,2$; найдено 499,3

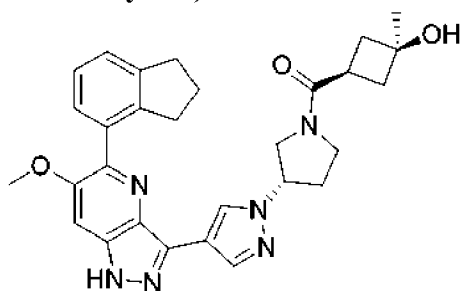
Пример 145. ((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*цис*)-3-гидроксициклобутил)метанон



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 129, с использованием (*цис*)-3-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{31}N_6O_3(M+H)^+$: $m/z=499,2$; найдено 499,2

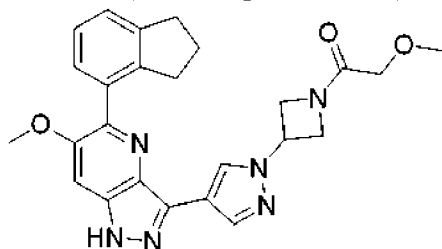
Пример 146. ((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-

пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((1*s*,3*r*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метанон



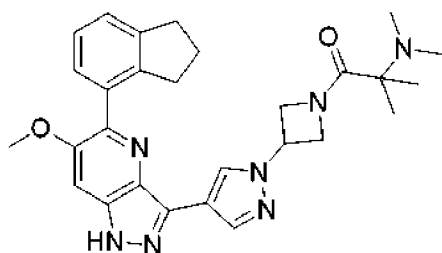
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 129, используя в качестве исходного вещества (1*s*,3*s*)-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоновую кислоту вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт был выделен в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{33}N_6O_3(M+H)^+$: $m/z=513,2$; найдено 513,2

Пример 147. 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он



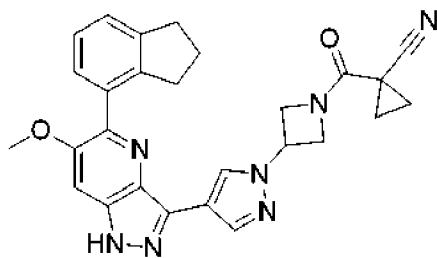
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием в качестве исходного материала 2-метоксиуксусной кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{27}N_6O_3(M+H)^+$: $m/z=459,2$; найдено 459,2

Пример 148. 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)-2-метилпропан-1-он



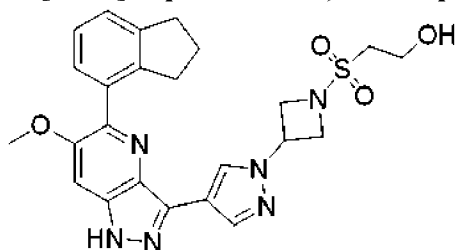
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием в качестве исходного материала 2-(диметиламино)-2-метилпропановой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{34}N_7O_2(M+H)^+$: $m/z=500,2$; найдено 500,2

Пример 149. 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбонитрил

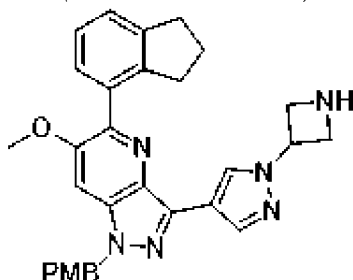


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, используя в качестве исходного вещества 1-цианоциклопропан-1-карбоновую кислоту вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{26}N_7O_2(M+H)^+$: $m/z=480,2$; найдено 480,2

Пример 150. 2-((3-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)сульфонил)этан-1-ол



*Стадия 1. 3-(1-(Азетидин-3-ил)-1H-тиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-тиразоло[4,3-*b*]пиридин*



5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (0,8 г, 1,56 ммоль), *трет*-бутил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (0,71 г, 2,03 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлоро)палладий (1:1) (0,12 г, 0,156 ммоль) и карбонат цезия (0,66 г, 2,03 ммоль) помещали во флакон с перегородкой. После 3-кратного вакуума/ N_2 добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесью EtOAc/вода. Органическую фазу отделяют, промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью Biotage Isolera.

К полученному промежуточному продукту добавляли ТФУ (5 мл) и ДХМ (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo* и реакцию нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соляным раствором,

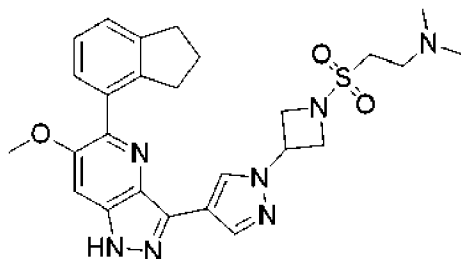
сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=507,2$; найдено 507,2

Стадия 2. 2-((3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)сульфонил)этан-1-ол

К раствору 3-(1-(азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (10 мг, 0.020 ммоль) и TEA (6 мкл, 0,04 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли 2-гидроксиэтан-1-сульфонилхлорид (3 мг, 0.020 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем его гасили рассолом и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*.

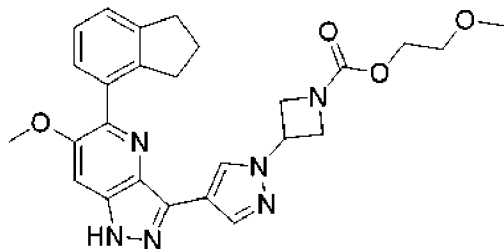
Остаток растворяли в ДХМ (0,5 мл) и добавляли трифторметансульфоокислоту (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Смесь разбавляли CH_3CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=495,2$; найдено 495,1

Пример 151. 2-((3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)сульфонил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 150, используя в качестве исходного вещества 2-(диметиламино)этан-1-сульфонилхлорид вместо 2-гидроксиэтан-1-сульфонилхлорида. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=522,2$; найдено 522,2

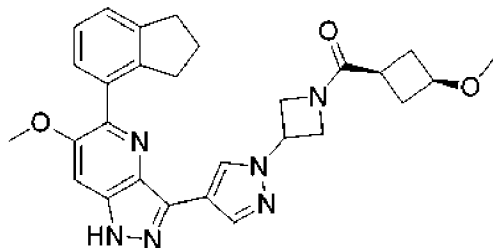
Пример 152. 2-Метоксиэтил 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере

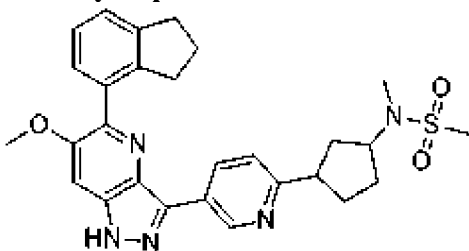
150, используя в качестве исходного вещества 2-метоксиэтилкарбонохлоридат вместо 2-гидроксиэтан-1-сульфонилхлорида. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{29}N_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=489,2$; найдено 489,2

Пример 153. (3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)((1*s*,3*s*)-3-метоксициклобутил)метанон

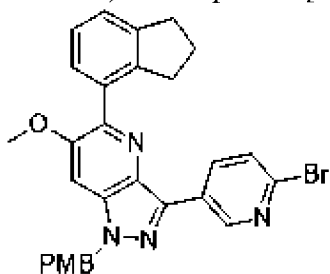


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 116, с использованием (1*s*,3*s*)-3-метоксициклобутан-1-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{31}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=499,2$; найдено 499,2

Пример 154. *N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-*N*-метилметансульфонамид



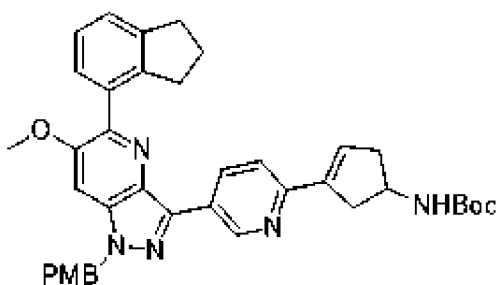
Стадия 1. 3-(6-Бромотиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]тиридин



5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (3,5 г, 6,84 ммоль), (6-бромопиридин-3-ил)борную кислоту (2,5 г, 12,32 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (1,5 г) и Cs_2CO_3 (3,5 г) в диоксане (35 мл) и воде (8 мл) были смешаны вместе. Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 70 °C в течение 4 часов. Полученный раствор фильтровали и твердые вещества промывали ДХМ. Фракции фильтрата объединяли, концентрировали *in vacuo* и продукт очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{26}BrN_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=541,3$; Найдено: 541,3

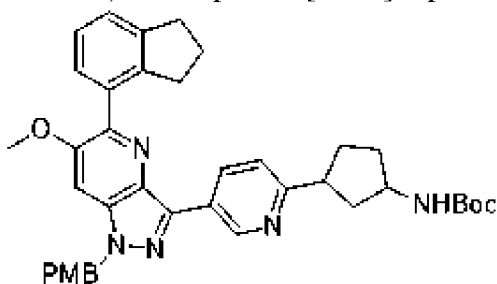
Стадия 2. трет-Бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-

метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопент-3-ен-1-ил)карбамат



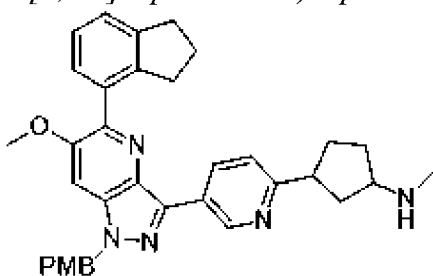
3-(6-Бромопиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (1,06 г, 2,0 ммоль), *трет*-бутил (3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)циклопент-3-ен-1-ил)карбамат (0,73 г, 2,35 ммоль), Cs₂CO₃ (1.0 g) и X-Phos Pd G2 (250 мг) в 1,4-диоксанах (20 мл) и воде (2 мл) смешивали вместе и продували азотом. Смесь герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₃₉H₄₂N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=644,3; найдено 644,4.

Стадия 3. *трет*-Бутил (3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)карбамат



Смесь *трет*-бутил (3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопент-3-ен-1-ил)карбамата (1,2 г, 1,86 ммоль) и Pd/C (0,30 г) в растворе метанола (20 мл) и 1,4-диоксанов (20 мл) перемешивали под давлением водорода 50 psi в течение ночи. Затем его фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₃₉H₄₄N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=646,3; найдено 646,4.

Стадия 4. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилциклопентан-1-амин

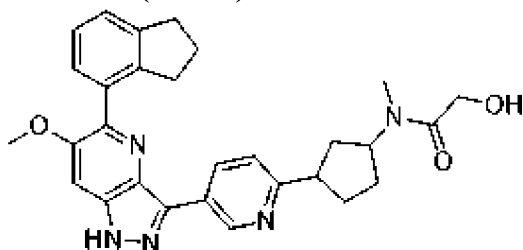


2 М раствор ЛАН в ТГФ (2 мл) медленно добавляли к раствору *трет*-бутил-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)карбамату (0,70 г, 1,084 ммоль) в ТГФ (5 мл) при охлаждении в бане с сухим льдом и гексаном. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакцию осторожно гасили льдом. К нему добавляли 20 мл 1 н раствора NaOH. Продукт экстрагировали ДХМ 2×20 мл. Органическую фазу отделяют, фильтруют через целит, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют *in vacuo*. Полученный материал использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₃₅H₃₈N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=560,3; найдено 560,4.

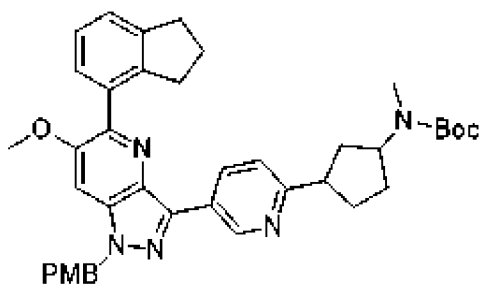
Стадия 5. *N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-*N*-метилметансульфонамид

Метансульфонилхлорид (8 мг, 0,071 ммоль) добавляли к раствору 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилциклопентан-1-амин (4 мг, 7,2 мкмоль) и DIPEA (50 мг) в ТГФ (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К этому раствору добавляли 0,5 мл смеси трифторметансульфоновой кислоты/ДХМ (1:1) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Смесь разбавляли CH₃CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для C₂₈H₃₂N₅O₃S (M+H)⁺: m/z=518,2; найдено 518,3

Пример 155. *N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамид (Пик 1)



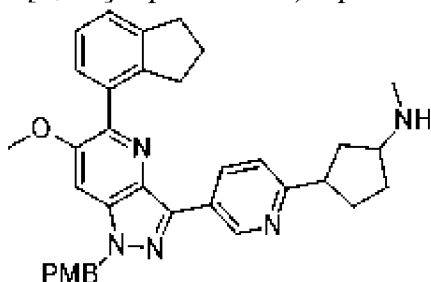
Стадия 1. *трет*-Бутил (3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)(метил)карбамат



Вос-ангидрид (0,20 г) добавляли к раствору 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилциклопентан-1-амин (0,10 г, 0,18 ммоль) и триэтиламина (0,5 мл) в дихлорметане (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и желаемый продукт экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{40}H_{46}N_5O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=660,3$; найдено 660,4

Два энантиомера разделяли на хиральной препаративной SFC с хиральной колонкой Phenomenex Lux 5 мкм i-Amylose-1 (21,2×250 мм), элюируя 25% метанолом в CO₂ (65 мл/мин).

Стадия 2. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилциклопентан-1-амин (Пик 1)



2 мл 4 н раствора HCl в диоксане добавляли к раствору *трет*-бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)(метил)карбамата (10 мг, 0.015 ммоль) (Пик 1 хирального сепаратоина) в 0,5 мл метаноле. После перемешивания реакционной смеси при к.т. в течение ночи растворитель удаляли *in vacuo* и полученную HCl-соль целевого продукта использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{38}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=560,3$; Найдено: 560,4

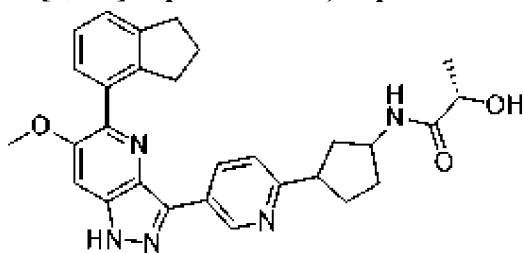
Стадия 3. *N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамид (Пик 1)

НАТУ (10 мг) добавляли к раствору 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилциклопентан-1-амин (5 мг, 8,93 мкмоль, Пик 1), 2-гидроксиуксусной кислоты (7 мг, 0,089 ммоль) и DIPEA (50 мг) DMF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед добавлением воды и желаемый продукт

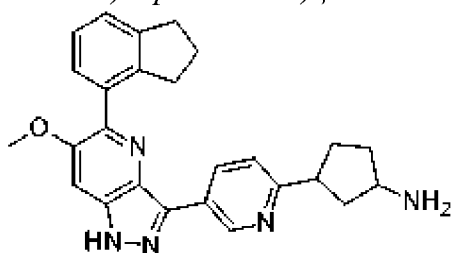
экстрагировали ДХМ. Органические фракции объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*.

Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,66 г, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Смесь разбавляли CH_3CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=498,2$; найдено 498,3

Пример 156. (2*S*)-*N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидроксипропанамид



Стадия 1. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-амин



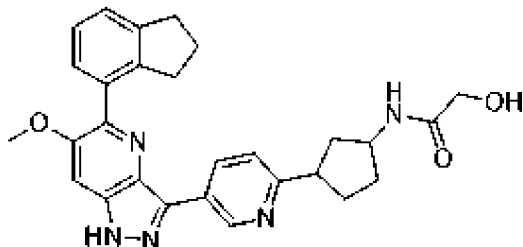
трет-Бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)карбамат (0,10 г, 0,155 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,66 г, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=426,3$; найдено 426,4

Стадия 2. (2*S*)-*N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидроксипропанамид

НАТУ (10 мг) добавляли к раствору 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-амин (0,005 г, 11,7 мкмоль), (*S*)-2-гидроксипропановой кислоты (8,25 мг, 0,092 ммоль) и DIPEA (50 мг) в ДМФ (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли 4,5 мл метанола, фильтровали и очищали

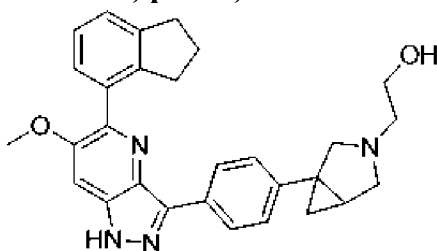
препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для $C_{29}H_{32}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=498,2$; найдено 498,3

Пример 157. *N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидроксиацетамид

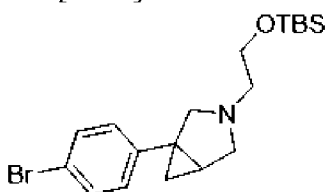


НАТУ (10 мг) добавляли к раствору 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-амин (5 мг, 11,7 мкмоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (7 мг, 0,092 ммоль) и DIPEA (50 мг) в ДМФ (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли 4,5 мл метанола, фильтровали и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для $C_{28}H_{30}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=484,2$; найдено 484,4

Пример 158. 2-(1-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ол



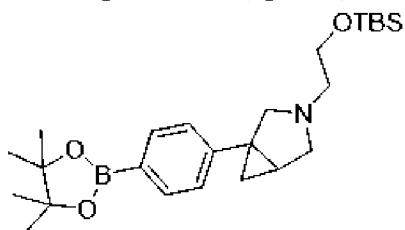
Стадия 1. 1-(4-Бромфенил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан



К раствору 1-(4-бромфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (1,0 г, 4,20 ммоль) и 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида (3,66 г, 21,00 ммоль) в ДХМ (42,0 мл) добавляли триацетоксигидроборат натрия (2,67 г, 12,60 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор разбавляли водой и продукт экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{19}H_{31}BrNOSi$ ($M+H$)⁺:

$m/z=396,1$; найдено 396,3.

Стадия 2. 3-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан

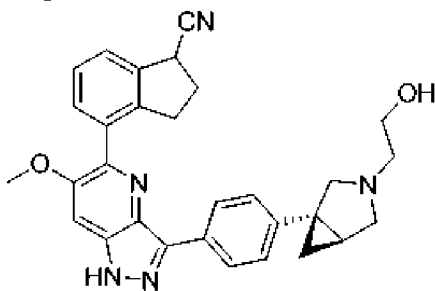


Смесь 1-(4-бромфенил)-3-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (1,62 г, 4,09 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,45 г, 5,72 ммоль), $\text{PdCl}_2\text{dppf}^*$ ДХМ (0,501 г, 0,613 ммоль) и ацетат калия (1,2 г, 12,26 ммоль) в диоксане (30 мл) нагревали до 85 °С в течение 20 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{BNO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=444,3$; найдено 444,5.

Стадия 3. 2-(1-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ол

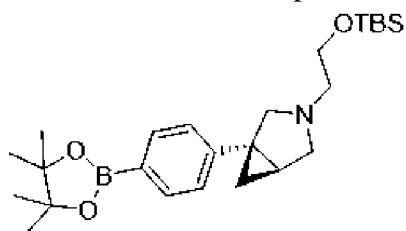
Смесь *трет*-бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (30 мг, 0,061 ммоль), 3-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (54 мг, 0,122 ммоль), Xphos Pd G2 (10 мг, 0,012 ммоль), и фосфата калия (39 мг, 0,183 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) нагревали до 80 °С в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=467,2$; найдено 467,3.

Пример 159. 4-(3-(4-((1*R*,5*S*)-3-(2-Гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил



Стадия 1. (1*R*,5*S*)-3-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан

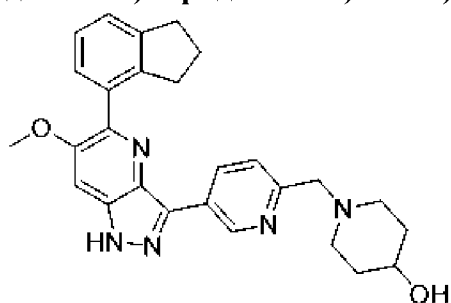


Это соединение получали по методике, описанной в Примере 158, с использованием (1*R*,5*S*)-1-(4-бромфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана вместо 1-(4-бромфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана. ЖХМС рассчитана для $C_{25}H_{43}BNO_3Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=444,3$; найдено 444,5

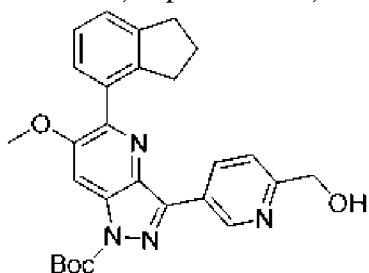
Стадия 2. 4-(3-(4-((1*R*,5*S*)-3-(2-Гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 158, с использованием 4-(3-иод-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила и (1*R*,5*S*)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана вместо трет-бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата и 3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана в качестве исходных материалов. ЖХМС рассчитана для $C_{30}H_{30}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=492,2$; найдено 492,4

Пример 160. 1-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол



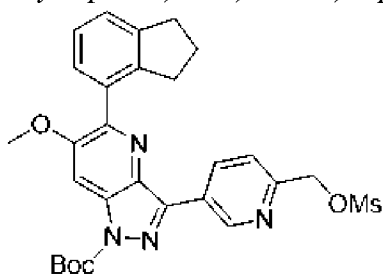
Стадия 1. трет-Бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,05 ммоль), (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксобонолан-2-ил)пиридин-2-ил)метанола (1,8 г, 7,63 ммоль), XPhos Pd G2 (0,48 г, 0,61 ммоль), и фосфата калия (2,59 г, 12,21 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2,0 мл) нагревали до 80 °С в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₂₇H₂₉N₄O₄ (M+H)⁺: m/z=473,2; найдено 473,1.

Стадия 2. трет-Бутил 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(((метилсульфонил)окси)метил)пиридин-3-ил)-1H-пирозоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат

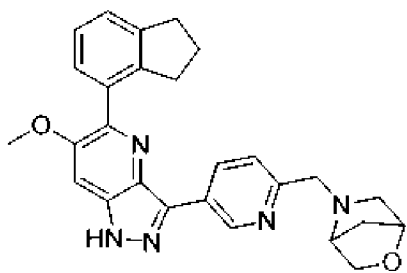


К раствору *трет-бутил 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пирозоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилата* (400 мг, 0,846 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (591 мкл, 3,39 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (200 мкл, 2,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем реакцию гасили насыщ. водн. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС рассчитана для C₂₈H₃₁N₄O₆S (M+H)⁺: m/z=551,2; найдено 551,0.

Стадия 3. 1-((5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пирозоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ол

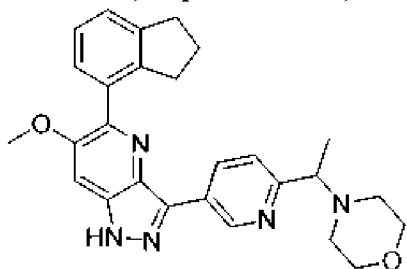
Смесь *трет-бутил 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(((метилсульфонил)окси)метил)пиридин-3-ил)-1H-пирозоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилата* (30 мг, 0,054 ммоль), пиперидин-4-ола (11 мг, 0,109 ммоль), и карбоната калия (23 мг, 0,163 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) нагревали до 50 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Затем остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для C₂₇H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=456,2; найдено 456,2.

Пример 161. 5-((5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пирозоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан

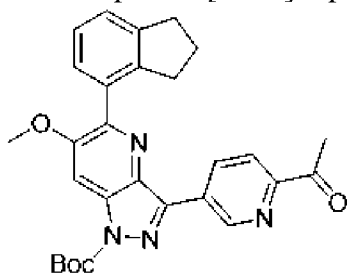


Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 160, с использованием гидрохлорида 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана вместо пиперидин-4-ола. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=454,2$; найдено 454,1.

Пример 162. 4-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)этил)морфолин



Стадия 1. трет-Бутил 3-(6-ацетилтиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин-1-карбоксилат



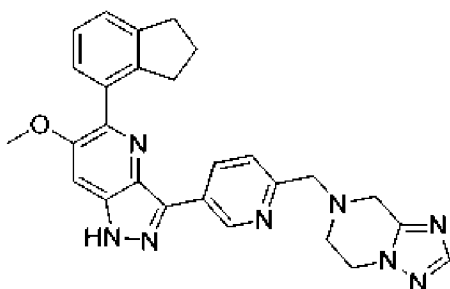
Смесь *трет*-бутил 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,611 ммоль), 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-2-ил)этан-1-она (0,27 г, 1,093 ммоль), SPhos Pd G3 (0,095 г, 0,122 ммоль), и карбоната цезия (0,6 г, 1,832 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 80 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для $C_{28}H_{29}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=485,2$; найдено 485,0.

Стадия 2. 4-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]тиридин-3-ил)тиридин-2-ил)этил)морфолин

Смесь *трет*-бутил 3-(6-ацетилпиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилата (30 мг, 0,062 ммоль), морфолина (11 мг, 0,124 ммоль), и триацетоксигидроборат натрия (26 мг, 0,124 ммоль) в ДХМ (1 мл)

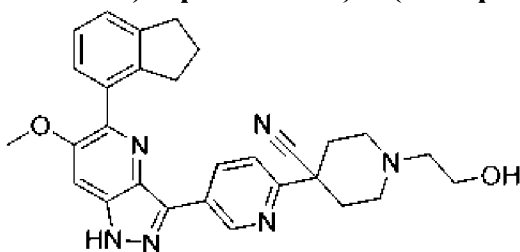
перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Затем остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для C₂₇H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=456,2; найдено 456,2.

Пример 163. 7-((5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пирозин

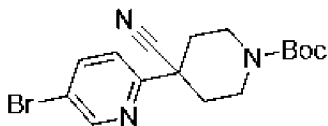


Это соединение получали по методике, описанной в Примере 160, с использованием 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пирозина вместо пиперидин-4-ола. ЖХ-МС рассчитана для C₂₇H₂₇N₈O (M+H)⁺: m/z=479,2; найдено 479,0.

Пример 164. 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбонитрил

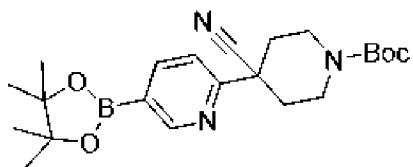


Стадия 1. трет-Бутил 4-(5-бромотиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилат



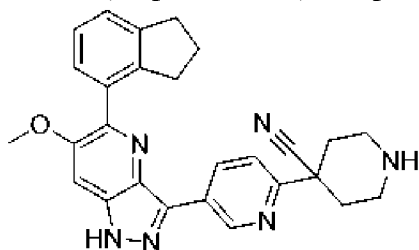
К раствору *трет*-бутил-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,51 ммоль) в ТГФ (48 мл) при 0°C добавляли раствор бис(триметилсилил)амида натрия в ТГФ (1,0 М, 12,4 мл, 12,4 ммоль) по каплям. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час по каплям добавляли 5-бром-2-фторпиридин (2,5 г, 14,27 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор гасили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₁₂H₁₃BrN₃O₂ (M-C₄H₇)⁺: m/z=310,0; найдено 309,9.

Стадия 2. *трет*-Бутил 4-циано-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 4-(5-бромопиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (2,50 г, 6,83 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобо́ролана) (2,4 г, 9,6 ммоль), PdCl₂dppf, ДХМ (0,836 г, 1,02 ммоль), и ацетата калия (2,01 г, 20,5 ммоль) в диоксане (50 мл) нагревали при 85 °С в течение 20 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₁₈H₂₅BN₃O₄ (M-C₄H₇)⁺: m/z=358,2; найдено 358,1.

Стадия 3. 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил



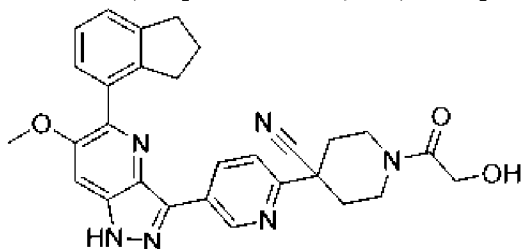
Смесь *трет*-бутил 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилата (265 мг, 0,539 ммоль), *трет*-бутил 4-циано-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (446 мг, 1,08 ммоль), SPhos Pd G3 (84 мг, 0,108 ммоль), и карбоната цезия (527 мг, 1,618 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) нагревали до 80 °С в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Затем остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли, а остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₂₇H₂₇N₆O (M+H)⁺: m/z=451,2; найдено 451,2.

Стадия 4. 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбонитрил

Смесь 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (30 мг, 0,067 ммоль), 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида (35 мг, 0,200 ммоль), и триацетоксигидробората натрия (28 мг, 0,133 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор разбавляли водой и экстрагировали

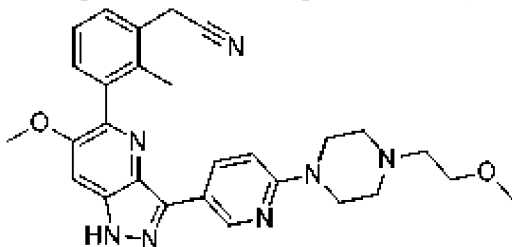
ДХМ. Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Затем остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для C₂₉H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=495,2; найдено 495,0.

Пример 165. 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-карбонитрил

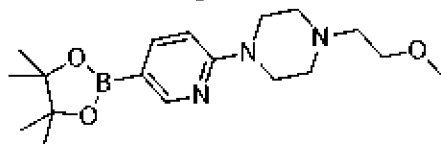


Смесь 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (30 мг, 0,067 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (5 мг, 0,067 ммоль), НАТУ (38 мг, 0,10 ммоль), и *N, N*-диизопропилэтиламина (23 мкл, 0,133 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли MeCN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для C₂₉H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=509,2; найдено 509,0.

Пример 166. 2-(3-(6-Метокси-3-(6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрил



Стадия 1. 1-(2-Метоксиэтил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)тиридин-2-ил)типеразин

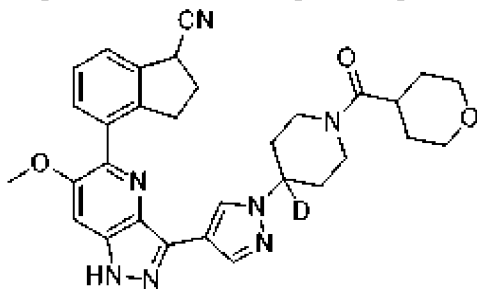


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 89, стадия 1, используя в качестве исходного материала 1-бром-2-метоксиэтан вместо 2-бромэтан-1-ола. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₁₂H₂₁BN₃O₃ (бороновая кислота, M+H)⁺: m/z=266,2, найдено 266,3.

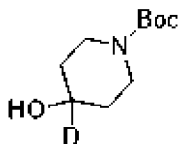
Стадия 2. 2-(3-(6-Метокси-3-(6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрил

Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 89, Стадия 2, с использованием 1-(2-метоксиэтил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина вместо 2-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола в качестве исходного материала. Смесь очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{32}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=498,3$, найдено 498,4. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,40-12,90 (с, 1H), 9,89-9,71 (с, 1H), 8,48 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,45 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,28 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=14,0$ Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,69 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,57 (д, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,39-3,32 (м, 5H), 3,25 (т, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,17-3,07 (м, 2H), 2,05 (с, 3H) ppm.

Пример 167. 4-(6-Метокси-3-(1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил-4-*d*)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

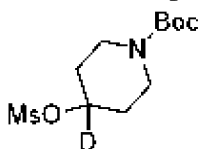


*Стадия 1. трет-Бутил 4-гидрокситиперидин-1-карбоксилат-4-*d**



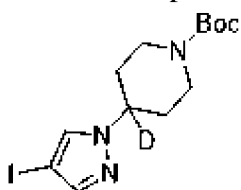
К раствору *трет*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 10 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0°C порциями добавляли бордейтерид натрия (0,84 г, 20 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 0 °C в течение 2 часов. Затем реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры в течение 45 минут перед гашением соляным раствором. Водный раствор экстрагировали 3 раза этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для $C_6H_{11}DNO_3$ ($M-tBu+H$)⁺: $m/z=147,1$, найдено 147,1.

*Стадия 2. трет-Бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат-4-*d**



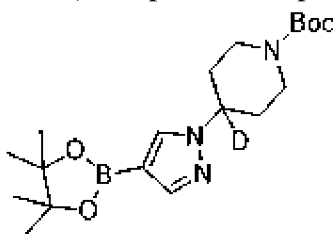
К раствору *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат-4-*d* (2,1 г, 10 ммоль) в безводном дихлорметане (103 мл) при 0°C шприцем добавляли триэтиламин (2,2 г, 15 ммоль). К перемешиваемой реакционной смеси по каплям с помощью шприца добавляли метансульфонилхлорид (0,97 мл, 12 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа перед удалением растворителя *in vacuo*. Полученный остаток растворяют в 100 мл диэтилового эфира. Эфирный раствор последовательно промывали 15 мл 1 М водной соляной кислоты, 15 мл воды и 15 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Затем органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для $C_7H_{13}DNO_5S$ (M-tBu+H)⁺: m/z=225,1, найдено 225,0.

Стадия 3. *трет*-Бутил 4-(4-йодо-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат-4-*d*



К раствору 4-йод-1*H*-пиразола (1,46 г, 7,54 ммоль) в ДМФА (26 мл) при 0°C порциями добавляли гидрид натрия (0,362 г, 60 мас.%, 9,04 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 0 °C в течение 1 часа. Затем к этому раствору добавляли *трет*-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат-4-*d* (2,32 г, 8,29 ммоль) в ДМФА (3 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 часов, после чего снова охлаждали до комнатной температуры и гасили 50 мл воды. Водный раствор экстрагировали 4 раза 50 мл этилацетата. Затем объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_9H_{12}DIN_3O_2$ (M-tBu+H)⁺: m/z=323,0, найдено: 323,0.

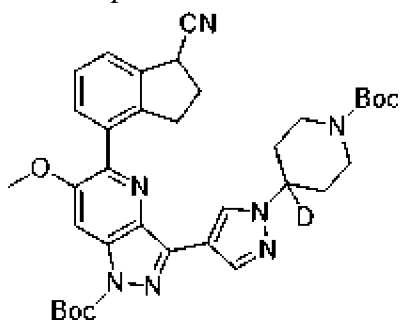
Стадия 4. *трет*-Бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат-4-*d*



К раствору *трет*-бутил 4-(4-йодо-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат-4-*d* (1,95 г, 5,15 ммоль) в ДМСО (22 мл) добавляли бис(пинаколато)дифторон (1,83 г, 7,21 ммоль), ацетат калия (2,02 г, 20,6 ммоль), и тетракис (трифенилфосфин) палладий(0) (595 мг, 0,515 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ и перемешивали при 80°C в течение 2 часов. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали

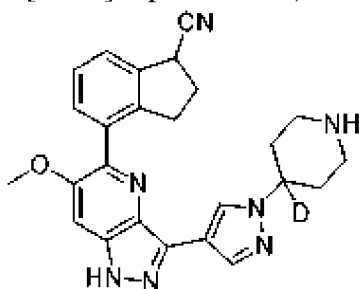
через слой целита, промывая этилацетатом. Затем органический раствор дважды промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{32}DBN_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=379,3$, найдено: 379,3.

Стадия 5. *трет*-Бутил 3-(1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил-4-*d*)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил 5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (Пример 75, Стадия 7; 287 мг, 0,555 ммоль) в 1,4-диоксане (4,6 мл) и воде (0,93 мл) добавляли *трет*-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат-4-*d* (252 мг, 0,666 ммоль), фосфат калия (236 мг, 1,11 ммоль), и XphosPd G2 (44 мг, 0,055 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывая этилацетатом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{41}DN_7O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=641,3$, найдено: 641,4.

Стадия 6. 4-(6-Метокси-3-(1-(пиперидин-4-ил-4-*d*)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил



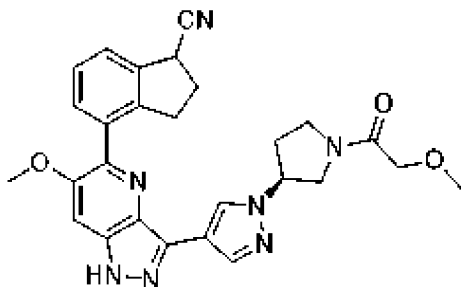
К раствору *трет*-бутил 3-(1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил-4-*d*)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (15 мг, 0,023 ммоль) в дихлорметане (82 мкл) добавляли ТФУ (82 мкл, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток доводят до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, затем дважды экстрагируют смесью

10% метанол/дихлорметан. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для $C_{25}H_{25}DN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=441,2$, найдено 441,2.

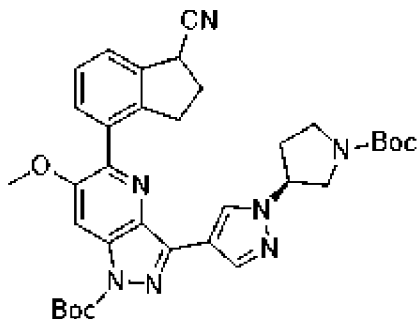
Стадия 7. 4-(6-Метокси-3-(1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил-4-d)-1H-тиразол-4-ил)-1H-тиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

К раствору 4-(6-метокси-3-(1-(пиперидин-4-ил-4-d)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила (10 мг, 0,023 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (3,0 мг, 0,023 ммоль), и ВОР (15 мг, 0,035 ммоль) в ДМФ (0,36 мл) добавляли диизопропилэтиламин (10 мкл, 0,058 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Перемешивание реакционной смеси продолжали в течение 80 мин, затем ее разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{31}H_{33}DN_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=553,3$, найдено 553,3.

Пример 168. 4-(6-Метокси-3-(1-((S)-1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



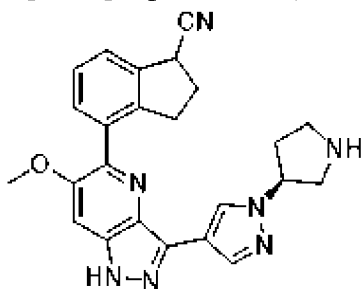
Стадия 1. трет-Бутил 3-(1-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-тиразол-4-ил)-5-(1-циано-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-тиразоло[4,3-b]пиридин-1-карбоксилат



Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 167, стадия 5, с использованием трет-бутил (S)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-

карбоксилат-4-*d* в качестве исходного материала. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. Разделение диастереомеров было достигнуто с помощью хирального преп-SFC (ChiralPak IH 5 мкм 21,2×250 мм, элюирование 15% EtOH (содержащим 2 мМ аммиака), при 40 °С, при скорости потока 70 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}$ = 4,6 мин, $t_{R, \text{пик } 2}$ = 5,8 мин). Собирали Пик 2 и растворители выпаривали *in vacuo*. ЖХМС рассчитана для $C_{30}H_{32}N_7O_5$ (M -*t*Bu+H)⁺: m/z = 570,3, найдено 570,3.

Стадия 2. 4-(6-Метокси-3-(1-((*S*)-пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

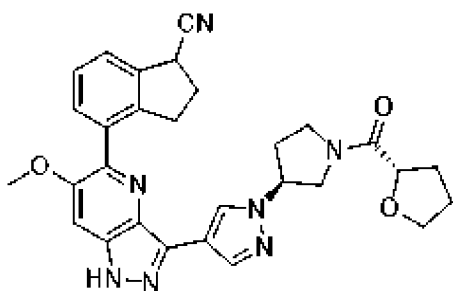


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 167, стадия 6, с использованием *трет*-бутил 3-(1-((*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил 3-(1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил-4-*d*)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. LCMS рассчитано для $C_{24}H_{24}N_7O$ (M +H)⁺: m/z = 426,2, найдено: 426,2.

Стадия 3. 4-(6-Метокси-3-(1-((*S*)-1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

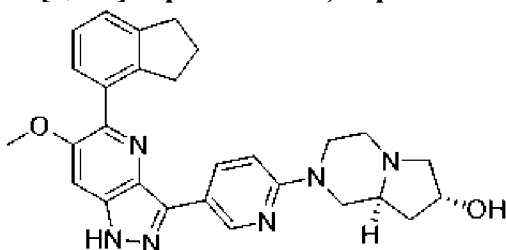
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 167, стадия 7, с использованием 4-(6-метокси-3-(1-((*S*)-пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила вместо 4-(6-метокси-3-(1-(пиперидин-4-ил-4-*d*)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила и использованием 2-метоксиуксусной кислоты вместо тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов. ЖХМС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_7O_3$ (M +H)⁺: m/z = 498,2, найдено 498,2.

Пример 169. 4-(6-Метокси-3-(1-((*S*)-1-((*S*)-тетрагидрофуран-2-карбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил



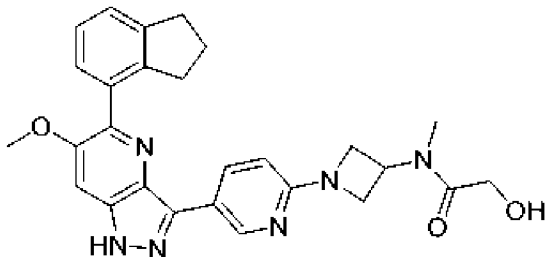
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 167, стадия 7, с использованием 4-(6-метокси-3-(1-((*S*)-пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила вместо 4-(6-метокси-3-(1-(пиперидин-4-ил-4-*d*)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила и с использованием (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты вместо тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов. ЖХМС рассчитана для $C_{29}H_{30}N_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=524,2$, найдено 524,2.

Пример 170. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол

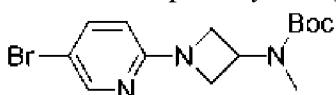


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 90, с использованием 2-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо (3-метокси-2-метилфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{28}H_{31}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=483,3$; найдено 483,3.

Пример 171. *N*-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамид

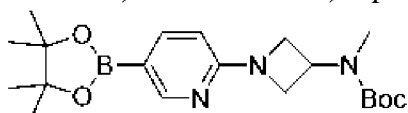


Стадия 1. трет-Бутил (1-(5-бромпиридин-2-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамат



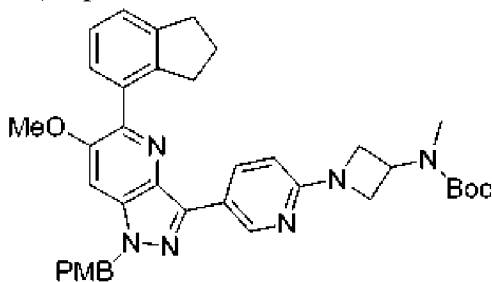
К раствору 5-бром-2-фторпиридина (2 г, 11,36 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли *трет*-бутилазетидин-3-ил(метил)карбамат (2,18 г, 11,36 ммоль) и карбонат цезия (7,4 г, 22,73 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{14}H_{21}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=342,1$; найдено 342,1.

Стадия 2. трет-Бутил метил(1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)карбамат



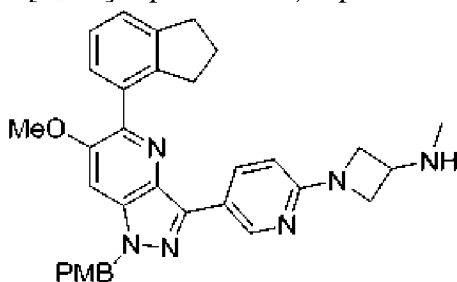
Смесь *трет*-бутил-(1-(5-бромпиридин-2-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамата (2,96 г, 8,65 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксaborолана) (3,3 г, 12,97 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия(II) (706 мг, 0,865 ммоль) и ацетата калия (1,66 г, 17,3 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 100 °С в течение 90 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{33}BN_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=390,2$; найдено 390,2.

Стадия 3. трет-Бутил (1-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамат



К раствору 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (Пример 53, Стадия 3; 1 г, 1,96 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,2 мл) добавляли *трет*-бутил метил(1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)карбамат (1,14 г, 2,93 ммоль), фосфат калия (1,25 г, 5,87 ммоль), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II) (160 мг, 0,196 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{38}H_{43}N_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=647,3$; найдено 647,3.

*Стадия 4. 1-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-N-метилазетидин-3-амин*

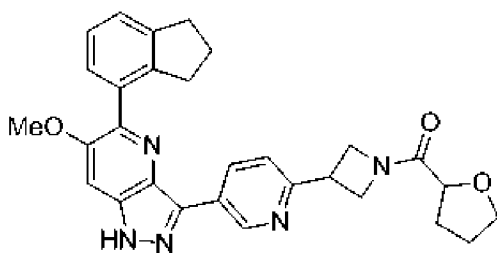


К раствору *трет*-бутил 1-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамата (1,01 г, 1,56 ммоль) в дихлорометане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₃₃H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=547,3; найдено 547,3.

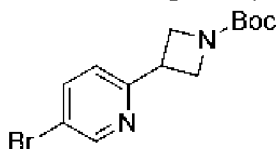
*Стадия 5. N-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-2-гидрокси-N-метилацетамид*

К раствору 1-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-N-метилазетидин-3-амин (200 мг, 0,37 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли 2-гидроксиуксусную кислоту (42 мг, 0,55 ммоль), триметиламин (95 мг, 0,73 ммоль) и HATU (181 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане (3 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь гасили 4 н водным раствором NaOH и разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали последовательно водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₇H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=485,2; найдено 485,2.

Пример 172. (3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанон

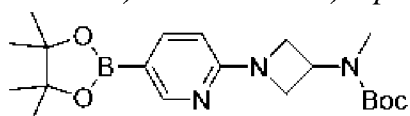


Стадия 1. *трет*-Бутил 3-(5-бромопиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат



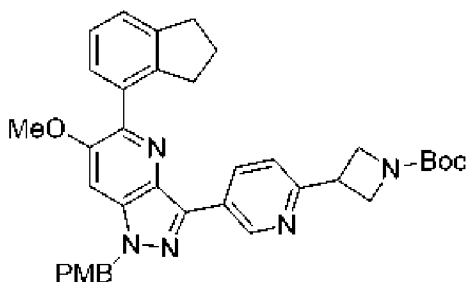
К раствору цинковой пыли (1,73 г, 26,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (332 мг, 1,77 ммоль) и хлортриметилсилан (192 мг, 1,77 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и перемешивали при 60 °С в течение 15 минут, после чего добавляли *трет*-бутил-3-йодоазетидин-1-карбоксилат (5 г, 17,7 ммоль) в ДМА (30 мл). Смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 15 минут перед охлаждением до комнатной температуры. К охлажденной смеси добавляли 2,5-дибромпиридин (4,6 г, 19,4 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (1:1) (721 мг, 0,88 ммоль) и иодид меди (168 мг, 0,88 ммоль). Смесь нагревали до 80 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{13}H_{18}BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=313,0$; найдено 313,0.

Стадия 2. *трет*-Бутил метил(1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)карбамат



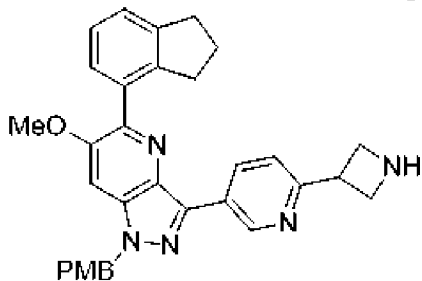
Смесь *трет*-бутил-(1-(5-бромпиридин-2-ил)азетидин-3-ил)(метил)карбамата (2,96 г, 8,65 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксaborолана) (3,3 г, 12,97 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия(II) (706 мг, 0,865 ммоль) и ацетата калия (1,66 г, 17,3 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 100 °С в течение 90 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{33}BN_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=390,2$; найдено 390,2.

Стадия 3. *трет*-Бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-тиразоло[4,3-b]тиридин-3-ил)тиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 53, Стадия 3; 545 мг, 1,07 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли *трет*-бутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (499 мг, 1,39 ммоль), фосфат калия (521 мг, 1,60 ммоль), и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (83 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{37}H_{40}N_5O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=618,3$; найдено 618,3.

Стадия 4. 3-(6-(Азетидин-3-ил)тиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]тиридин



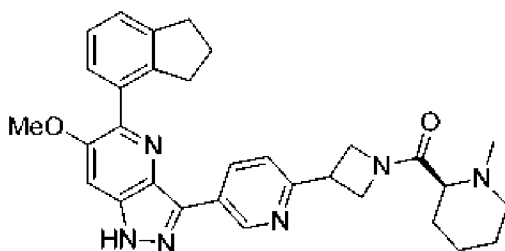
К раствору *трет*-бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (527 мг, 0,85 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водн. раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{32}H_{32}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=518,2$; найдено 518,2.

Стадия 5. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-3-ил)тиридин-2-ил)азетидин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол

К раствору 3-(6-(азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (20 мг, 0,039 ммоль) в

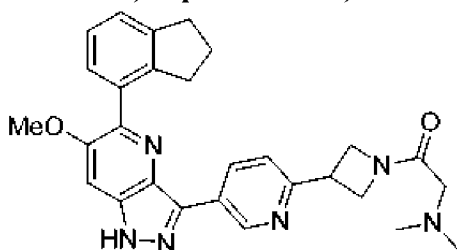
дихлорметане (0,5 мл) добавляли тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (9 мг, 0,077 ммоль), триэтиламин (10 мг, 0,077 ммоль) и HATU (22 мг, 0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь гасили 4 н водным раствором NaOH и разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали последовательно водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₉H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=496,2; найдено 496,2.

Пример 173. (S)-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)(1-метилпиперидин-2-ил)метанол



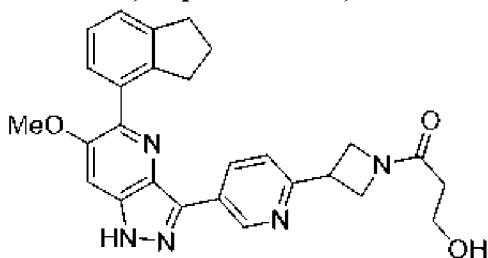
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 172, стадия 5, с использованием (S)-1-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты вместо тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₃₁H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=523,3; найдено 523,3.

Пример 174. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он

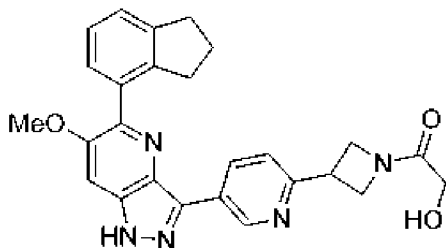


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 172, стадия 5, с использованием диметилглицина вместо тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для C₂₈H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=483,2; найдено 483,2.

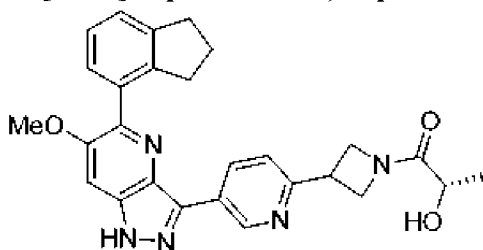
Пример 175. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-

b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 172, стадия 5, используя в качестве исходного материала 3-гидроксипропановую кислоту вместо тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=470,2$; найдено 470,2.

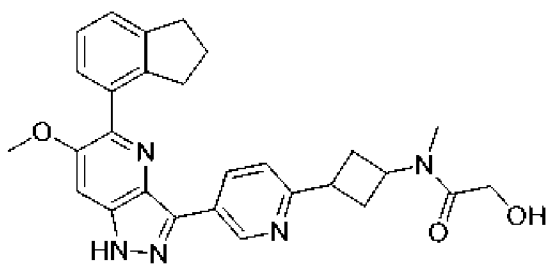
Пример 176. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 172, стадия 5, используя в качестве исходного материала 2-гидроксиуксусную кислоту вместо тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{26}H_{26}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=456,2$; найдено 456,2.

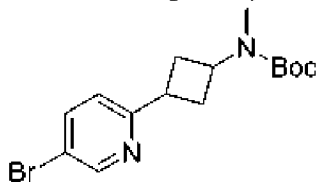
Пример 177. (S)-1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 172, стадия 5, с использованием (S)-2-гидроксипропановой кислоты вместо тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=470,2$; найдено 470,2.

Пример 178. N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-гидрокси-N-метилацетамид

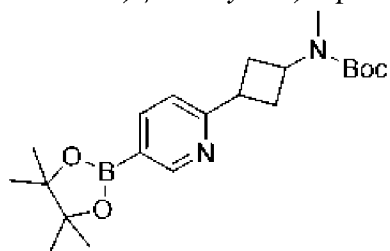


Стадия 1. *трет*-бутил (3-(5-бромотиридин-2-ил)циклобутил)(метил)карбамат



К раствору цинковой пыли (892 мг, 13,64 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (171 мг, 0,91 ммоль) и хлортриметилсилан (99 мг, 0,91 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и перемешивали при 60°C в течение 15 минут, после чего добавляли *трет*-бутил(3-йодциклобутил)(метил)карбамат (2,83 г, 9,09 ммоль) в ДМА (20 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 15 минут перед охлаждением до комнатной температуры. К охлажденной смеси добавляли 2,5-дибромпиридин (2,37 г, 10 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (1:1) (371 мг, 0,46 ммоль) и иодид меди (87 мг, 0,049 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{15}H_{22}BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=341,1$; найдено 341,1.

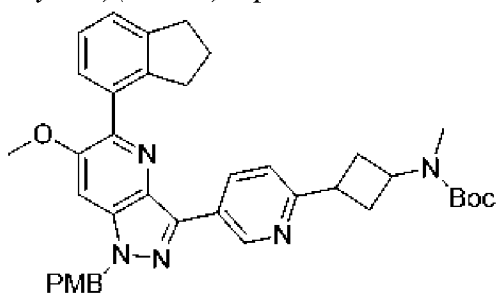
Стадия 2. *трет*-Бутил метил(3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)тиридин-2-ил)циклобутил)карбамат



Смесь *трет*-бутил (3-(5-бромопиридин-2-ил)циклобутил)(метил)карбамата (1,34 г, 3,93 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би (1,3,2-диоксобо-ролан) (1,5 г, 5,89 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия(II) (320 мг, 0,393 ммоль) и ацетата калия (754 мг, 7,85 ммоль) в диоксане (14 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo*, и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{21}H_{34}BN_2O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=389,3$; найдено 389,3.

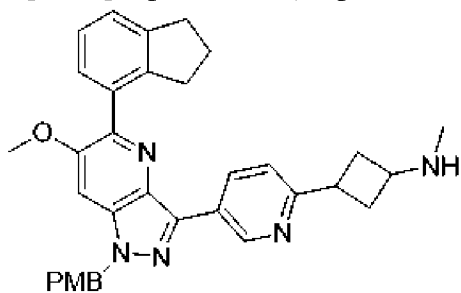
Стадия 3. *трет*-Бутил (3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-

метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)(метил)карбамат



К раствору 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 53, Стадия 3; 456 мг, 0,89 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли *трет*-бутил метил(3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)карбамат (450 мг, 1,16 ммоль), карбонат цезия (436 мг, 1,34 ммоль), и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (70 мг, 0,089 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₉H₄₄N₅O₄ (M+H)⁺: m/z=646,3; найдено 646,3.

Стадия 4. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилциклобутан-1-амин

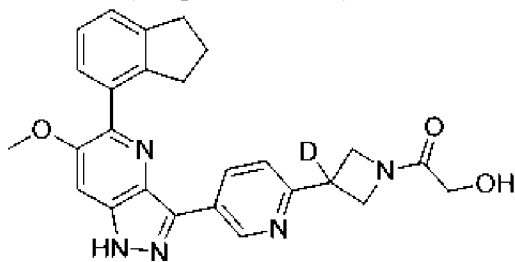


К раствору *трет*-бутил (3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)(метил)карбамата (461 мг, 0,71 ммоль) в дихлорометане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водн. раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₃₄H₃₆N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=546,3; найдено 546,3.

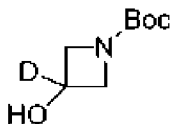
Стадия 5. *N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамид

К раствору 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метилциклобутан-1-амин (20 мг, 0,037 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли 2-гидроксиуксусную кислоту (6 мг, 0,073 ммоль), триметиламин (9 мг, 0,073 ммоль) и HATU (21 мг, 0,055 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь гасили 4 н водным раствором NaOH и разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали последовательно водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺: m/z=484,2; найдено 484,2.

Пример 179. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил-3-*d*)-2-гидроксиэтан-1-он

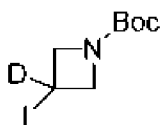


Стадия 1. трет-Бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат-3-d



К раствору *трет*-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (420 мг, 2,45 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C порциями добавляли бордейтерид натрия (124 мг, 2,94 ммоль). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 30 минут. По истечении этого времени полученный раствор концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₈H₁₅DNO₃ (M+H)⁺: m/z=175,1; найдено 175,1.

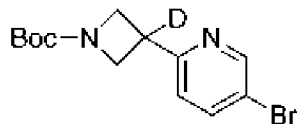
Стадия 2. трет-Бутил 3-йодоазетидин-1-карбоксилат-3-d



К раствору *трет*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат-3-d (180 мг, 1,03 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли имидазол (141 мг, 2,07 ммоль), трифенилфосфин (677 мг, 2,58

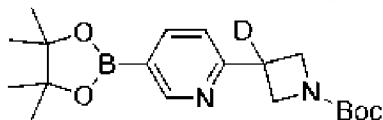
ммоль) и йод (394 мг, 1,55 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. По истечении этого времени полученный раствор концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_8H_{14}DINO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=285,0$; найдено 285,0.

Стадия 3. трет-Бутил 3-(5-бромопиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат-3-d



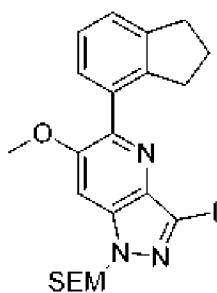
К раствору цинковой пыли (97 мг, 1,48 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (19 мг, 0,1 ммоль) и хлортриметилсилан (11 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и перемешивали при 60°C в течение 15 минут, после чего добавляли *трет*-бутил-3-йодоазетидин-1-карбоксилат-3-d (280 мг, 0,99 ммоль) в ДМА (3 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 15 минут, после чего охлаждали до комнатной температуры. К охлажденной смеси добавляли 2,5-дибромпиридин (257 мг, 1,08 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1:1) (40 мг, 0,049 ммоль) и иодид меди (9 мг, 0,049 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{13}H_{17}DBrN_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=314,1$; найдено 314,1.

Стадия 4. трет-Бутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат-3-d



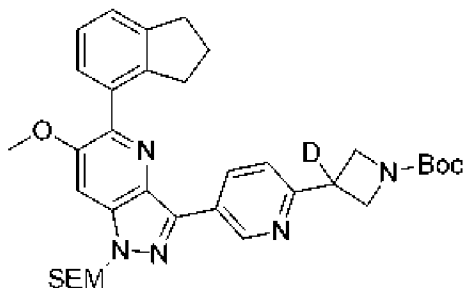
Смесь *трет*-бутил 3-(5-бромопиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат-3-d (206 мг, 0,66 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобо́ролана) (250 мг, 0,98 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия(II) (54 мг, 0,066 ммоль) и ацетата калия (126 мг, 1,31 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera. ЖХМС рассчитана для $C_{19}H_{29}DBN_2O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=362,2$; найдено 362,2.

Стадия 5. 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1H-тиразоло[4,3-b]пиридин



К раствору 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Пример 53, Стадия 2; 2,5 г, 6,39 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (2,87 г, 12,78 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,39 г, 8,31 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,12 г, 9,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщ. NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₉IN₃O₂Si (M+H)⁺: m/z=522,1; найдено 522,1.

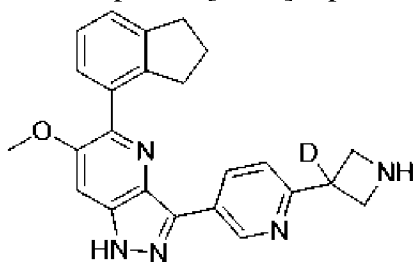
Стадия 6. *трет*-Бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-3-ил)тиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат-3-*d*



К раствору 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (70 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли *трет*-бутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат-3-*d* (63 мг, 0,17 ммоль), карбонат цезия (66 мг, 0,20 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (10 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₃₅H₄₅DN₅O₄Si (M+H)⁺: m/z=629,3; найдено 629,3.

Стадия 7. 3-(6-(Азетидин-3-ил-3-*d*)тиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-

*метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин*

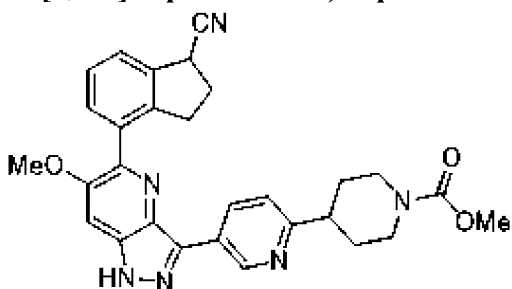


К раствору *трет*-бутил 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат-3-d (84 мг, 0,134 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₄H₂₃DN₅O (M+H)⁺: m/z=399,2; найдено 399,2.

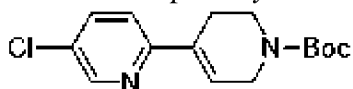
*Стадия 8. 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил-3-d)-2-гидроксиэтан-1-он*

К раствору 3-(6-(азетидин-3-ил-3-d)пиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (20 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли 2-гидроксиуксусную кислоту (4 мг, 0,05 ммоль), триметиламин (14 мг, 0,106 ммоль) и BOP (21 мг, 0,048 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По истечении этого времени ее разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₂₅DN₅O₃ (M+H)⁺: m/z=457,2; найдено 457,2.

Пример 180. Метил 4-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1. трет-Бутил 5-хлор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат



Смесь 2-бromo-5-хлоропиридина (2 г, 10,39 ммоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (3,21 г,

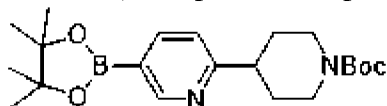
10,39 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) (0,85 г, 1,04 ммоль), и K_3PO_4 (4,41 г, 20,79 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (4,00 мл) была барботирована N_2 и нагрета $80^\circ C$ в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью EtOAc/MeOH, фильтровали через целит и остаток очищали с помощью ISCO NextGen. ЖХ-МС рассчитана для $C_{11}H_{12}ClN_2O_2$ ($M-C_4H_9+H$)⁺: $m/z=239,1$; найдено 239,0.

Стадия 2. *трет*-Бутил 4-(5-хлотиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



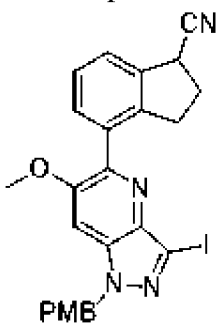
5% Rh/C (0,5 г, 4,86 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил 5-хлоро-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилата (1,5 г, 5,09 ммоль) в EtOH (10 мл) и EtOAc (10 мл). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре, подключенную к баллону, наполненному водородом, в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит с использованием EtOAc. Затем фильтрат концентрировали досуха и использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{11}H_{14}ClN_2O_2$ ($M-C_4H_9+H$)⁺: $m/z=241,1$; найдено 241,2.

Стадия 3. *трет*-Бутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)тиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 4-(5-хлоропиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,75 г, 2,53 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксборолана) (0,96 г, 3,79 ммоль), ацетата калия (0,74 г, 7,58 ммоль), XPhos (0,18 г, 0,379 ммоль) и ацетата палладия(II) (0,085 г, 0,379 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) барботировали N_2 и нагревали до $80^\circ C$ в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали, используя EtOAc/MeOH, и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для соответствующей бороновой кислоты $C_{15}H_{24}BN_2O_4$ ($M-C_6H_{10}+H$)⁺: $m/z=307,2$; найдено 307,2.

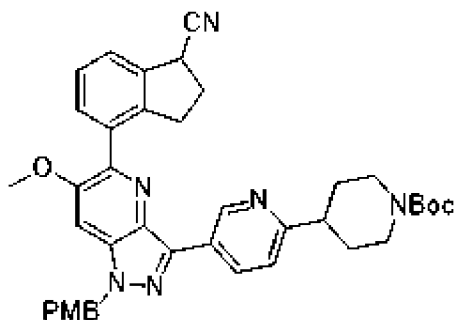
Стадия 4. 4-(3-Йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пирозоло[4,3-*b*]тиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил



Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в Примере 53, стадия 3, с использованием 4-(6-метокси-1*H*-пирозоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-

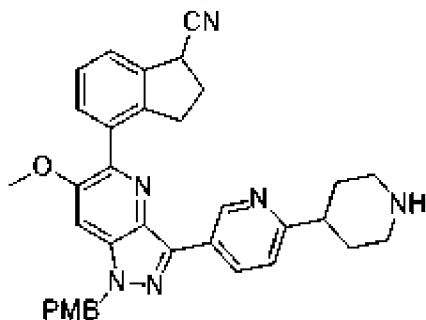
2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила (Пример 75, Стадия 6) вместо 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина в качестве исходного материала ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{22}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=537,1$; найдено 537,1.

Стадия 5. *трет*-Бутил 4-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-тиразоло[4,3-*b*]тиридин-3-ил)тиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь 4-(3-йодо-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила (1,2 г, 2,237 ммоль), *трет*-бутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,96 г, 2,46 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) (0,183 г, 0,224 ммоль) и K_3PO_4 (1,43 г, 6,71 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) барботировали N_2 и нагревали до 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью EtOAc/MeOH, фильтровали через целит и остаток очищали с помощью ISCO NextGen. ЖХ-МС рассчитана для $C_{40}H_{43}N_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=671,3$; найдено 671,3.

Стадия 6. 4-(6-Метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)тиридин-3-ил)-1*H*-тиразоло[4,3-*b*]тиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

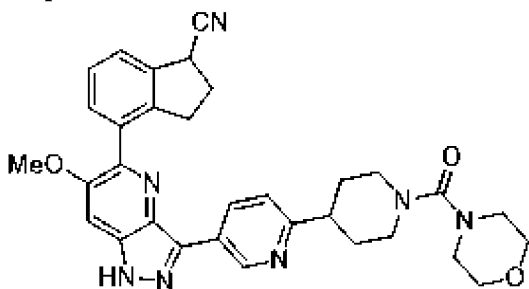


К *трет*-бутил 4-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилату (69 мг, 0,103 ммоль) добавляли ДХМ (0,5 мл) и TFA (1 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Избыток ТФУ выпаривали *in vacuo*, остаток разбавляли ДХМ и затем нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{35}H_{35}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=571,3$; найдено 571,3.

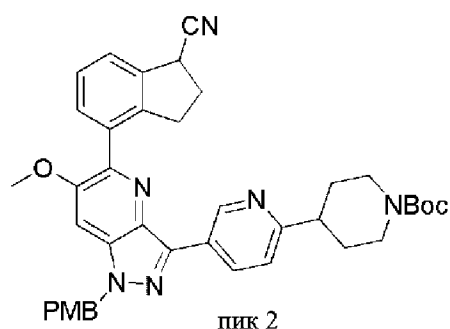
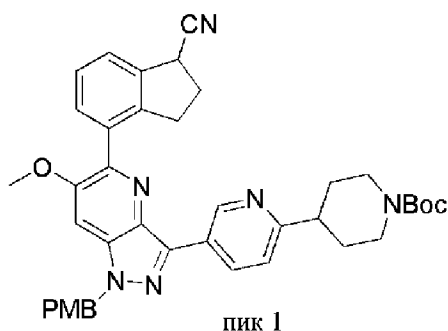
Стадия 7. Метил 4-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-тиразоло[4,3-*b*]тиридин-3-ил)тиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 4-(6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила (12 мг, 0,021 ммоль) и триэтиламина (18 мл, 0,126 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли метилкарбонохлоридат (8 мл, 0,105 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили водой, экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем гасили MeOH и избыток ДХМ выпаривали *in vacuo*. Остаток разбавляли CH_3CN , фильтровали через картридж SiliPrep Thiol и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30×100 мм), элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=509,2$; найдено 509,2.

Пример 181. 4-(6-Метокси-3-(6-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил, Пик 2



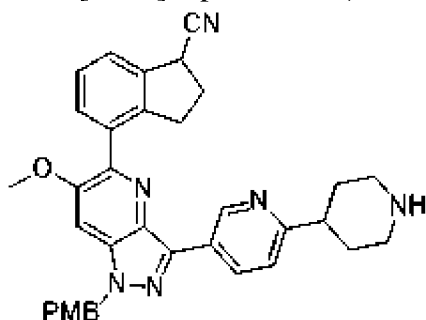
*Стадия 1. трет-Бутил 4-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (Пик 1 и Пик 2)*



Рацемическую смесь готовили в соответствии с процедурами, описанными в Примере 180, стадия 5. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=671,3$; найдено 671,3. Затем два энантиомера разделяли с помощью препаративной FSC (ChiralPAK IH, 21×250 мм, элюирование 30% MeOH в CO_2 , скорость потока 65 мл/мин, t_{R} , пик 1=3,7 мин, t_{R} , пик 2=4,1 мин). Собирали Пик 2, растворители выпаривали *in vacuo*, а остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 4-(6-Метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-

*1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (Пик 2)*

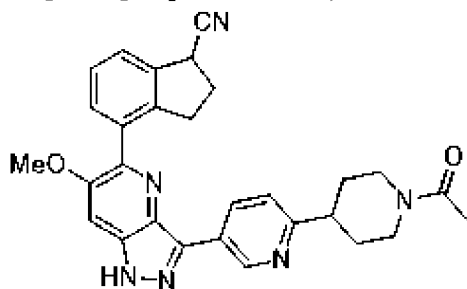


Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 180, стадия 6, с использованием *трет*-бутил 4-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата Пик 2 в качестве исходного материала вместо рацемического материала (Пример 180, стадия 5). ЖХ-МС рассчитана для $C_{35}H_{35}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=571,3; найдено 571,3.

*Стадия 3. 4-(6-Метокси-3-(6-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил (Пик 2)*

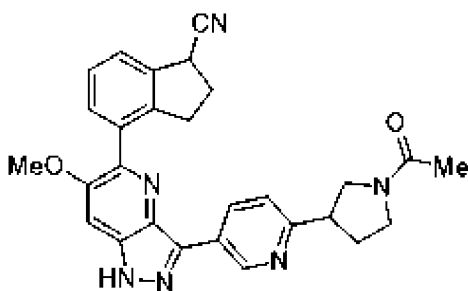
Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 180, стадия 7, с использованием 4-(6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила Пик 2 и морфолин-4-карбонил хлорида в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{32}H_{34}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=564,3; найдено 564,2.

Пример 182. 4-(3-(6-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил, Пик 2

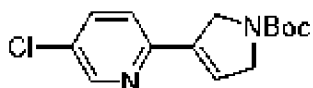


Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примерах 180 и 181, стадия 7, с использованием 4-(6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила (Пример 181, Стадия 2, Пик 2) и ацетилхлорида в качестве исходных материалов. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{29}H_{29}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z=493,2; найдено 493,2.

Пример 183. 4-(3-(6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

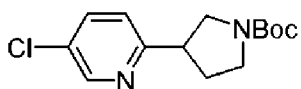


Стадия 1. *трет*-Бутил 3-(5-хлоропиридин-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилат

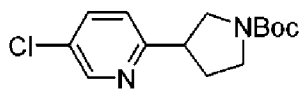


Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 180, стадия 1, с использованием *трет*-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_{10}ClN_2O_2$ ($M-C_4H_9+H$)⁺: $m/z=225,0$; найдено 225,0.

Стадия 2. *трет*-Бутил 3-(5-хлоропиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат, Пик 1 и Пик 2



пик 1

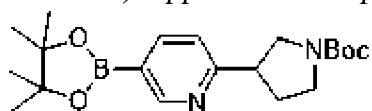


пик 2

5% Rh/C (0,58 г, 5,64 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил 3-(5-хлоропиридин-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксилата (1,9 г, 6,77 ммоль) в THF (10 мл), EtOH (10 мл) и EtOAc (20,00 мл). Реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре, подключенную к баллону, наполненному водородом, в течение 20 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит с использованием EtOAc. Затем фильтрат концентрировали досуха с получением рацемической смеси. ЖХ-МС рассчитана для $C_{10}H_{12}ClN_2O_2$ ($M-C_4H_9+H$)⁺: $m/z=227,1$; найдено 227,1.

Два энантиомера разделяли с помощью препаративной FSC (Phenomenex Lux 5 мкм Amylose-1, 21,2×250 мм, элюируя 20% MeOH в CO_2 , при скорости потока 70 мл/мин, $t_{R, \text{пик 1}}=2,9$ мин, $t_{R, \text{пик 2}}=3,4$ мин). Собирали пик 2, растворители выпаривали *in vacuo*, а остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

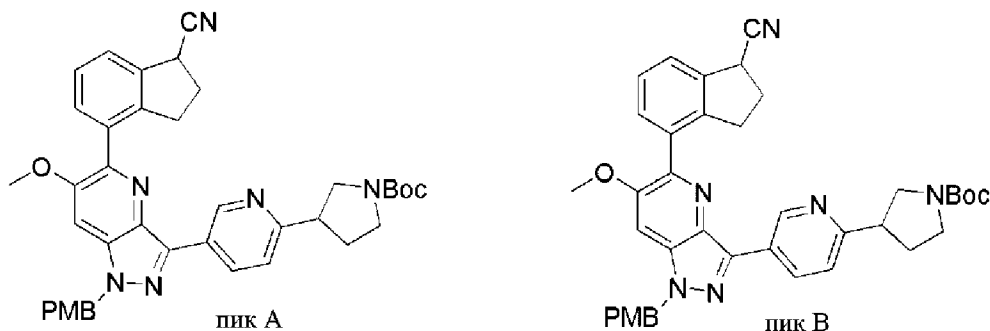
Стадия 3. *трет*-Бутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат, Пик 2



Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 180, стадия 3, с использованием *трет*-бутил 3-(5-хлоропиридин-2-ил)пирролидин-1-

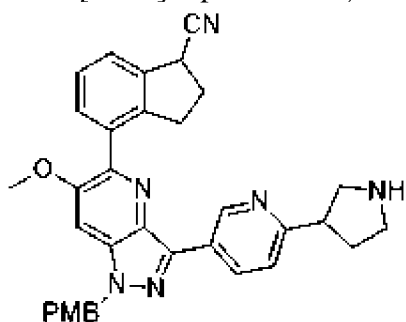
карбоксилата Пик 2 вместо *трет*-бутил 4-(5-хлоропиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для соответствующей бороновой кислоты $C_{14}H_{22}BN_2O_4$ ($M-C_6H_{10}+H$)⁺: $m/z=293,2$; найдено 293,1.

Стадия 4. *трет*-Бутил 3-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-3-ил)тиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат Пик А и Пик В



Диастереомерную смесь готовили в соответствии с процедурами, описанными в Примере 180, стадия 5, с использованием *трет*-бутил 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (Пик 2) вместо *трет*-бутил 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{41}N_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=657,3$; найдено 657,2. Затем два диастереомера разделяли препаративным FSC (Phenomenex Cellulose-1 5 мкм 21,2×250 мм, элюируя 45% MeOH в CO₂, при скорости потока 100 мл/мин, $t_{R, \text{пик А}}=5,7$ мин, $t_{R, \text{пик В}}=6,1$ мин). Собирали пик А и растворители выпаривали *in vacuo*. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. 4-(6-Метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пирролидин-3-ил)тиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил, Пик А

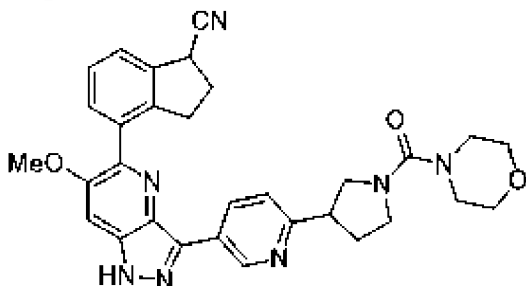


Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 180, стадия 6, с использованием *трет*-бутил 3-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата, Пик А в качестве исходного материала вместо *трет*-бутил 4-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата. ЖХ-МС рассчитана для $C_{34}H_{33}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=557,3$; найдено 557,2.

*Стадия 6. 4-(3-(6-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил, Пик А*

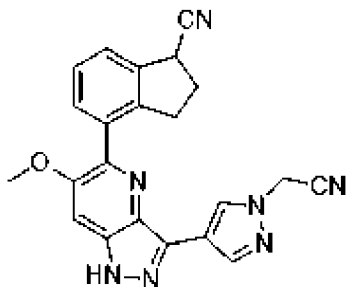
Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 180, стадия 7, с использованием 4-(6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила, Пик А и ацетилхлорида в качестве исходных материалов. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{27}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=479,2$; найдено 479,2.

Пример 184. 4-(6-Метокси-3-(6-(1-(морфолин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил

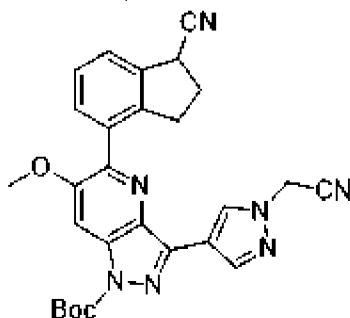


Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 180, стадия 7, с использованием 4-(6-метокси-1-(4-метоксибензил)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила, Пик А и морфолин-4-карбонилхлорида в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $C_{31}H_{32}N_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=550,3$; найдено 550,2.

Пример 185. 4-(3-(1-(Цианометил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



*Стадия 1. трет-Бутил 5-(1-циано-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-(1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат*

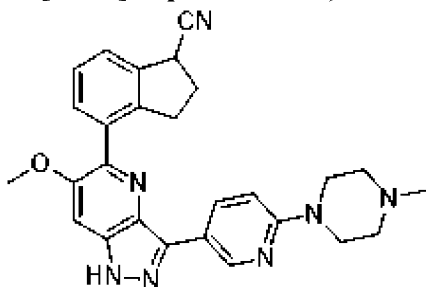


К раствору *трет*-бутил 5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (Пример 75, Стадия 7; 150 мг, 0,291 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и воды (0,24 мл) добавляли 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетонитрил (81 мг, 0,35 ммоль), фосфат калия (123 мг, 0,581 ммоль), и XphosPd G2 (23 мг, 0,029 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. По истечении этого времени его охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывая этилацетатом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. Разделение энантиомеров было достигнуто с помощью хирального преп-SFC (ChiralPak IB-N 5 мкм 20×250 мм, элюирование 20% MeOH, при 40 °С, при скорости потока 70 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}=7,1$ мин, $t_{R, \text{пик } 2}=7,7$ мин). Собирали Пик 1 и растворители выпаривали *in vacuo*. ЖХМС рассчитана для C₂₇H₂₆N₇O₃ (M+H)⁺: m/z=496,2, найдено 496,2.

Стадия 2. 4-(3-(1-(Цианометил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил

К раствору *трет*-бутил 5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (36 мг, 0,073 ммоль) в дихлорметане (50 мкл) добавляли ТФУ (50 мкл, 6,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₁₈N₇O (M+H)⁺: m/z=396,2, найдено 396,2.

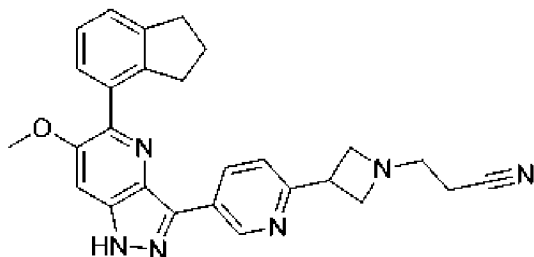
Пример 186. 4-(6-Метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрил



трет-Бутил 5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йод-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (пик 1, 50 мг, 0,097 ммоль) (единичный энантиомер получен хиральным разделением на хиральной препаративной ВЭЖХ Phenomenex Lux 5 мкм Amylose-1, 21,2×250 мм, элюирование 15% EtOH в гексанах, скорость потока 20 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}=17,5$ мин, $t_{R, \text{пик } 2}=23,3$ мин, 50 мг, 0,097 ммоль), (6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (25,1 мг, 0,116 ммоль), Xphos -PdG2 (7,6 мг, 9,68 мкмоль) и NaHCO₃ (16 мг, 0,194 ммоль) помещали в пробирку, пробирку откачивали и трижды заполняли N₂. После добавления 1,4-диоксана (1 мл) и воды (100 мкл) реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Добавляли ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,5 мл) и реакционную

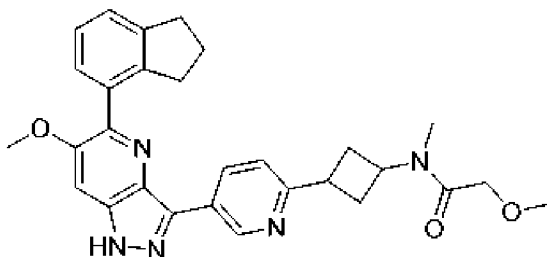
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь разбавляли CH_3CN и водой и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=466,2$; найдено 466,2

Пример 187. 3-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)пропаннитрил



К раствору 3-(6-(азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (20 мг, 0,039 ммоль, Пример 172) в MeCN (1 мл) добавляли 3-бромпропаннитрил (15 мг, 0,12 ммоль) и карбонат цезия (63 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени ее разбавляли дихлорметаном. Полученный раствор последовательно промывали водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин реакцию смесь гасили 4 н водным раствором NaOH и разбавляли дихлорметаном. Полученную смесь промывали последовательно водой, насыщ. водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Органические фазы фильтровали и концентрировали досуха. Остаток подкисляли ТФУ и MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=451,2$; найдено 451,2.

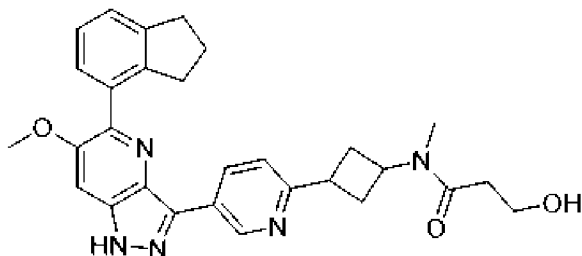
Пример 188. *N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-метокси-*N*-метилацетамид



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 178, с использованием в качестве исходного материала 2-метоксиуксусной кислоты вместо

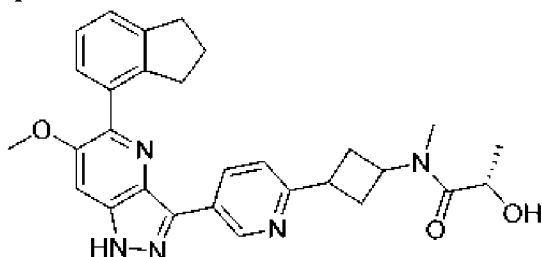
2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{29}H_{32}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=498,2$; найдено 498,2.

Пример 189. *N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-3-гидрокси-*N*-метилпропанамид



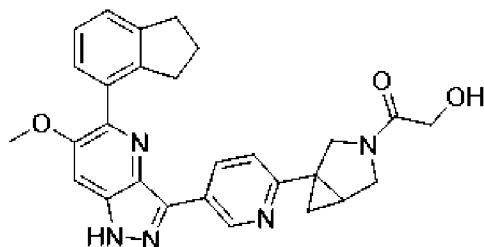
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 178, с использованием в качестве исходного материала 3-гидроксипропановой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{29}H_{32}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=498,2$; найдено 498,2.

Пример 190. (*S*)-*N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-гидрокси-*N*-метилпропанамид

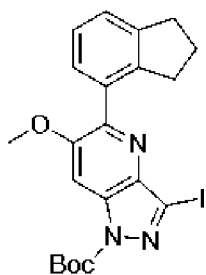


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в Примере 178, с использованием (*S*)-2-гидроксипропановой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала. Продукт выделяют в виде соли ТФУ. ЖХМС рассчитана для $C_{29}H_{32}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=498,2$; найдено 498,2.

Пример 191А. 1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

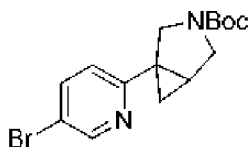


*Стадия 1. трет-Бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат*



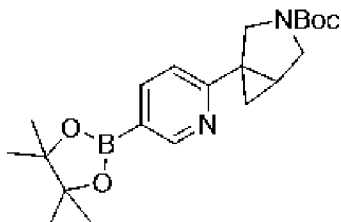
NIS (0,220 г, 0,978 ммоль) добавляли в раствор 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (0,20 г, 0,754 ммоль) в ДМФ (10 мл). После перемешивания при 80 °С в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2,2 ммоль) и Вос-ангидрид (0,411 г, 1,89 ммоль). После дополнительного перемешивания при к.т. в течение 1 ч добавляли воду, выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием и сушили на воздухе. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением белого твердого вещества (0,29 г, 78%). ЖХМС рассчитана для $C_{21}H_{23}IN_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=492,1$; найдено 492,1.

Стадия 2. трет-Бутил 1-(5-бромотиридин-2-ил)-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



Смесь 2,5-дибромпиридина (0,49 г, 2,075 ммоль), трет-бутил-1-(трифтор-14-боранил)-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата, калиевой соли (0,30 г, 1,04 ммоль), карбоната цезия (1,01 г, 3,11 ммоль) и cataCXium® A Pd G3 (0,076 г, 0,104 ммоль) в толуоле (20 мл) и воде (2 мл) нагревали до 80°C в течение 40 часов. По истечении этого времени раствор разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для $C_{11}H_{12}BrN_2O_2$ ($M-C_4H_7$)⁺: $m/z=283,0$; найдено 283,1.

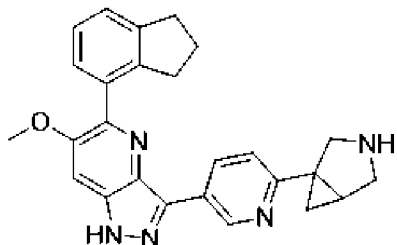
Стадия 3. трет-Бутил 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)тиридин-2-ил)-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



Смесь трет-бутил 1-(5-бромопиридин-2-ил)-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (85 мг, 0,25 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобо́ролана) (89 мг, 0,35 ммоль), $PdCl_2dppf$. ДХМ (31 мг, 0,038 ммоль) и ацетат калия (74 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (2,5 мл) нагревали при 85 °С в течение 20 часов. Затем реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для $C_{15}H_{22}BN_2O_4$ ($M-C_6H_9$)⁺: $m/z=305,2$; найдено 305,1.

Стадия 4. 3-(6-(3-Азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)тиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин

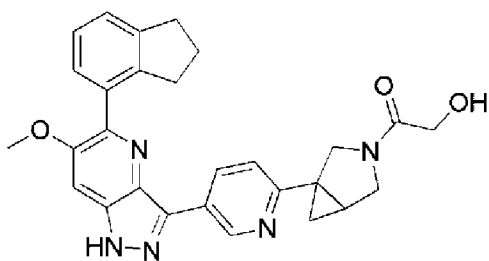


Смесь *трет*-бутил 5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (450 мг, 0,916 ммоль), *трет*-бутил 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (531 мг, 1,374 ммоль), SPhos Pd G3 (107 мг, 0,137 ммоль), и карбоната цезия (895 мг, 2,75 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) нагревали до 80 °C в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NaCl и сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали досуха. Затем остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для $C_{26}H_{26}N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=424,2$; найдено 424,4.

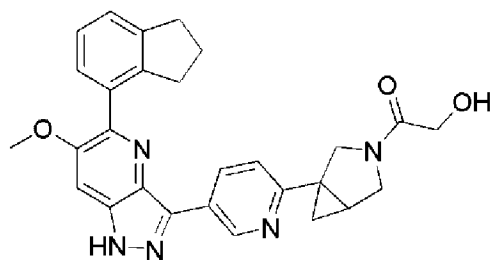
Стадия 5. 1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-3-ил)тиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

Смесь 3-(6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (20 мг, 0,047 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (4 мг, 0,052 ммоль), НАТУ (20 мг, 0,052 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (25 мкл, 0,142 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли MeCN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для $C_{28}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=482,2$; найдено 482,4.

Пример 191В и Пример 191С. 1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-он, два энантиомера



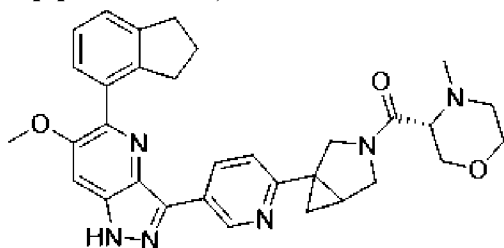
Пример 191В, пик 1



Пример 191С, пик 2

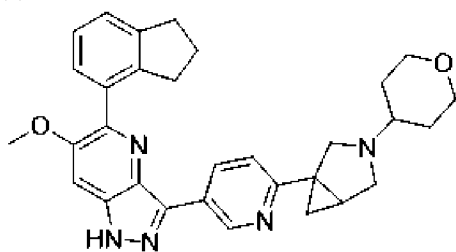
Два энантиомера of 1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-она разделяли хиральным SFC (Phenomenex Cellulose-3, 2×250 мм, элюирование 40% MeOH в CO₂, скорость потока 65 мл/мин). Пример 191В: пик 1, t_R =3,4 мин. Пример 191С: пик 2, t_R =4,1 мин. ЖХМС рассчитана для C₂₈H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺: m/z =482,2; найдено 482,4.

Пример 192. 1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)((*R*)-4-метилморфолин-3-ил)метанон



Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 191, с использованием (*R*)-4-гидрохлорид метилморфолин-3-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. ЖХ-МС рассчитана для C₃₂H₃₅N₆O₃ (M+H)⁺: m/z =551,3; найдено 551,3.

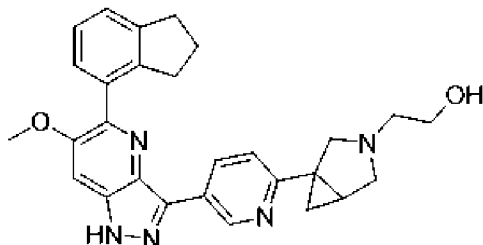
Пример 193. 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина



Смесь 3-(6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (20 мг, 0,047 ммоль), тетрагидро-4*H*-пиран-4-она (14 мг, 0,142 ммоль) и триацетоксигидроборат натрия (20 мг, 0,094 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор гасили ТФУ (0,5 мл). Смесь разбавляли MeCN и очищали

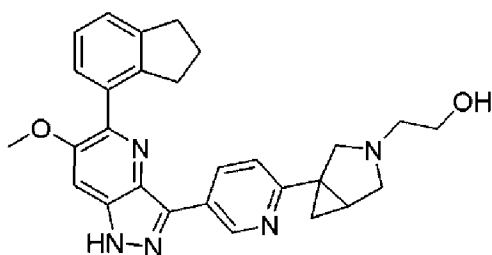
препаративной ЖХ-МС (колодка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для $C_{31}H_{34}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=508,3; найдено 508,4.

Пример 194А. 2-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ол

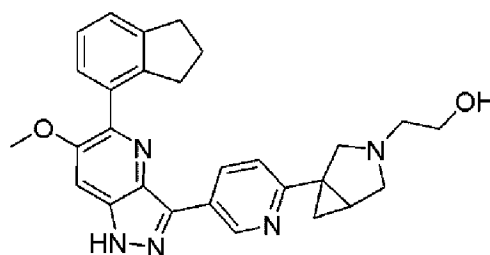


Смесь 3-(6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (30 мг, 0,071 ммоль), 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида (37 мг, 0,213 ммоль), и триацетоксигидробората натрия (30 мг, 0,142 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. По истечении этого времени раствор разбавляли водой и продукт экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали препаративной ЖХ-МС (колодка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для $C_{28}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=468,2; найдено 468,4.

Пример 194В и Пример 194С. 2-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ол, два энантиомера



Пример 194В, пик 1

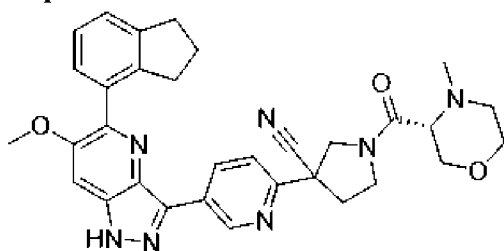


Пример 194С, пик 2

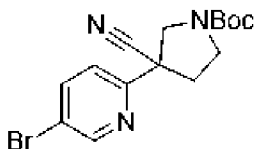
Два энантиомера 2-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ола разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-2, 21,2×250 мм, элюирование 30% EtOH в гексане, скорость потока 20 мл/мин). Пример 194В: пик 1, t_R =14,4 мин. Пример 194С: пик 2, t_R =16,1 мин. ЖХМС рассчитана для $C_{28}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=468,2; найдено 468,4.

Пример 195. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-

b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-((R)-4-метилморфолин-3-карбонил)пирролидин-3-карбонитрил

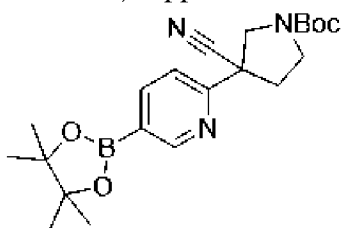


Стадия 1. трет-Бутил 3-(5-бромопиридин-2-ил)-3-цианопирролидин-1-карбоксилат



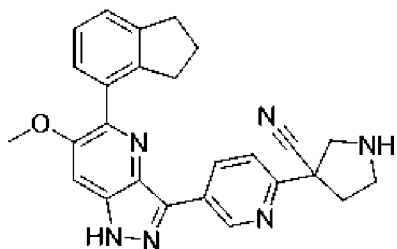
К раствору *трет*-бутил 3-цианопирролидин-1-карбоксилата (1,18 г, 6,01 ммоль) и 5-бromo-2-фторопиридина (1,06 г, 6,01 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °С по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (6,6 мл, 6,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 часов. По истечении этого времени раствор гасили водой и продукт экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₁₁H₁₁BrN₃O₂ (M-C₄H₇)⁺: m/z=296,0; найдено 296,0.

Стадия 2. трет-Бутил 3-циано-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)тиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 3-(5-бромопиридин-2-ил)-3-цианопирролидин-1-карбоксилата (1,72 г, 4,88 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобо-ролана) (1,74 г, 6,84 ммоль), PdCl₂dppf. ДХМ (0,6 г, 0,732 ммоль) и ацетат калия (1,44 г, 14,65 ммоль) в диоксане (30 мл) нагревали при 85 °С в течение 20 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₁₇H₂₃BN₃O₄ (M-C₄H₇)⁺: m/z=344,2; найдено 344,1.

Стадия 3. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-тиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбонитрил

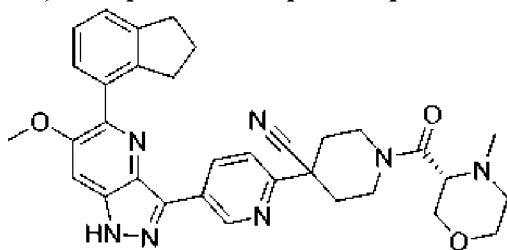


Смесь *трет*-бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (500 мг, 1,02 ммоль), *трет*-бутил 3-циано-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоболюлан-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (813 мг, 2,04 ммоль), SPhos Pd G3 (159 мг, 0,204 ммоль), и карбоната цезия (995 мг, 3,05 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (0,6 мл) нагревали до 80 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Затем остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₂₆H₂₅N₆O (M+H)⁺: m/z=437,2; найдено 437,4.

Стадия 4. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбонитрил

Смесь 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбонитрила (20 мг, 0,046 ммоль), гидрохлорида (*R*)-4-метилморфолин-3-карбоновой кислоты (9 мг, 0,050 ммоль), HATU (19 мг, 0,050 ммоль), и *N,N*-диизопропилэтиламина (24 мкл, 0,137 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем смесь разбавляли MeCN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для C₃₂H₃₄N₇O₃ (M+H)⁺: m/z=564,3; найдено 564,3.

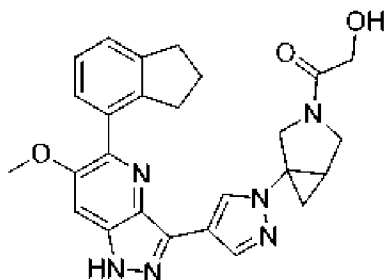
Пример 196. (*R*)-4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(4-метилморфолин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонитрил



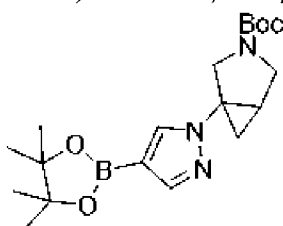
Это соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 165, с использованием (*R*)-4-гидрохлорид метилморфолин-3-карбоновой кислоты вместо 2-гидроксиуксусной кислоты. ЖХ-МС рассчитана для C₃₃H₃₆N₇O₃ (M+H)⁺: m/z=578,3;

найдено 578,3.

Пример 197. 1-(1-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

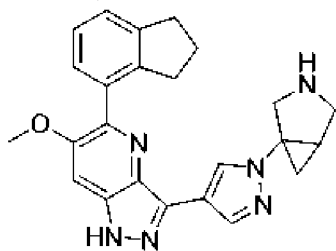


Стадия 1. трет-Бутил 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 1-(4-хлоро-1*H*-пиразол-1-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (150 мг, 0,529 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксобо́ролана) (188 мг, 0,740 ммоль), Pd₂dba₃ (48 мг, 0,053 ммоль), XPhos (50 мг, 0,106 ммоль), и ацетата калия (156 мг, 1,586 ммоль) в диоксане (5,3 мл) нагревали при 100 °С в течение 20 часов. Затем реакцию смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₁₅H₂₃BN₃O₄ (M-C₄H₇)⁺: m/z=320,2; найдено 320,1.

Стадия 2. 3-(1-(3-Азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин



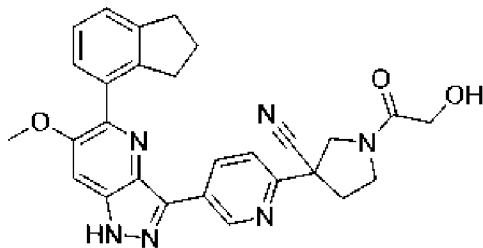
Смесь *трет*-бутил 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-йодо-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (150 мг, 0,305 ммоль), *трет*-бутил 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (172 мг, 0,458 ммоль), SPhos Pd G3 (48 мг, 0,061 ммоль), и карбоната цезия (298 мг, 0,916 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,200 мл) нагревали при 80 °С в течение 2 часов. По истечении этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои

промывали насыщ. водн. NaCl и сушили Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали досуха. Затем остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли, а остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХМС рассчитана для C₂₄H₂₅N₆O (M+H)⁺: m/z=413,2; найдено: 413,4

Стадия 3. 1-(1-(4-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

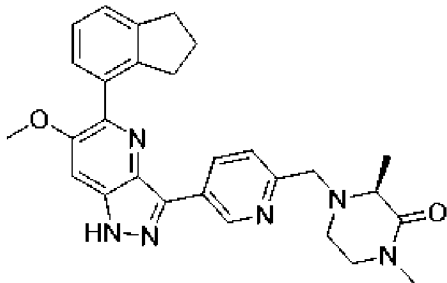
Смесь 3-(1-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (10 мг, 0,024 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (2 мг, 0,024 ммоль), HATU (14 мг, 0,036 ммоль), и N, N-диизопропилэтиламина (9 мкл, 0,048 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли MeCN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для C₂₆H₂₇N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=471,2; найдено 471,2.

Пример 198. 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-карбонитрил



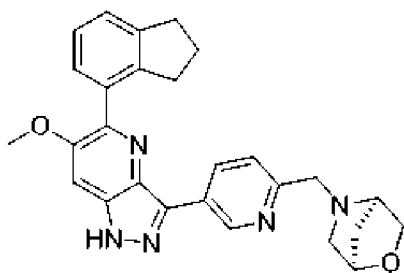
Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 195, с использованием 2-гидроксиуксусной кислоты вместо гидрохлорида (R)-4-метилморфолин-3-карбоновой кислоты. ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₂₇N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=495,2; найдено 495,1.

Пример 199. (S)-4-((5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-диметилпиперазин-2-он



Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 160, с использованием (S)-1,3-диметилпиперазин-2-она вместо пиперидин-4-ола. ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=483,2; найдено 483,2.

Пример 200. (1R,4R)-5-((5-(5-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан



Это соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в Примере 160, с использованием (1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана вместо пиперидин-4-ола. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ : $m/z=454,2$; найдено 454,4.

Пример А

Ферментативный анализ FGFR

Ингибирующую активность приведенных в качестве примеров соединений определяли в ферментативном прерывистом анализе, который измеряет фосфорилирование пептидов с использованием измерений FRET для обнаружения образования продукта. Ингибиторы серийно разводили в ДМСО и по 0,2 мкл переносили в лунки 384-луночного планшета. В объеме 5 мкл/лунку ферментные изоформы FGFR (-1, -2, -3 дикого типа и мутантных изоформ, -4), включая фосфорилированные и нефосфорилированные белки, разведенные в буфере для анализа (50 мМ HEPES, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA, 0,01% Tween-20, 5 мМ DTT, pH 7,5) добавляли в планшет и предварительно инкубировали с ингибитором в течение 5-15 минут при температуре окружающей среды. Соответствующие контроли (холостой фермент и фермент без ингибитора) были включены в планшет. Реакцию инициировали добавлением объема 5 мкл/лунку, содержащего как биотинилированный пептидный субстрат EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO. 1), так и АТФ в буфере для анализа. Реакционная концентрация пептидного субстрата в 10 мкл/лунка составляла 500 нМ, тогда как концентрация АТФ поддерживалась близкой или ниже значения K_m АТФ. Значения K_m АТФ предварительно определяли в отдельной серии экспериментов. Реакционный планшет инкубировали при 25°C в течение 1 часа, и реакции заканчивали добавлением 5 мкл/лунку гасящего раствора (50 мМ Tris, 150 мМ NaCl, 0,5 мг/мл BSA, pH 7,8; 45 мМ EDTA, 600 нМ стауроспорина с реагентами Perkin Elmer Lance при 3,75 нМ Eu-антитела PY20 и 180 нМ APC-стрептавидина). Планшету давали уравновеситься в течение ~10 минут при температуре окружающей среды перед сканированием на приборе для чтения планшетов PheraStar (BMG Labtech).

Для анализа данных использовалась либо призма GraphPad, либо XLfit. Значения IC_{50} были получены путем подгонки данных к логистическому уравнению с четырьмя параметрами, дающему сигмоидальную кривую доза-реакция с переменным коэффициентом Хилла. Уравнение призмы: $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * Hill\ slope)})$; XLfit equation: $Y = (A + ((B - A) / (1 + ((X / C)^D))))$, где X - логарифм концентрации ингибитора, а Y - отклик. Соединения, имеющие IC_{50} 1 мкМ или менее, считаются активными.

GraphPad prism3 использовалась для анализа данных. Значения IC_{50} были получены

путем подгонки данных к уравнению сигмоидальной реакции на дозу с переменным наклоном. $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$, где X - логарифм концентрации ингибитора, а Y - отклик. Соединения, имеющие IC₅₀ 1 мкМ или менее, считаются активными.

В таблице 1 представлены данные IC₅₀ для соединений изобретения, проанализированных в ферментативном анализе FGFR после разбавления в буфере для анализа, добавления в планшет и предварительной инкубации в течение 4 часов. Символ: «+» указывает на IC₅₀ менее 6 нМ; «++» означает IC₅₀ больше или равно 6 нМ, но меньше 40 нМ; «+++» означает IC₅₀ больше или равно 40 нМ, но меньше 100 нМ; и «++++» указывает на IC₅₀, превышающее или равно 100 нМ.

Данные в таблице 1 были измерены для нефосфорилированных белков FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4 дикого типа.

Таблица 1

Пример №	FGFR3	FGFR1	FGFR4	FGFR2
1	+	++++	++++	++
2	+	+++	+++	+
3	+	+++		+
4	+	++++	++++	++
5	+	++++	++++	++
6	+	++++		+
7	+	+++		
8	+	++++		
9	+	+++		
10	+	+++	++++	++
11	+	+++		+
12	+	+++		+
13	+	++++		
14	+	+++		
15	+	+++		
16	+	+++	++++	+
17	+	+++	++++	+
18	+	+++	++++	+
19	+	+++	++++	+
20	+	+++	++++	+
21	+	+++	+++	+
22	+	+++	+++	+

23	+	++++	++++	+
24	+	++	++	+
25	+	++	+++	+
26	+	++++		
27	+	+++	+++	+
28	+	+++	++++	+
29	+	+++	+++	+
30	+	++++	+++	++
31	+	+++	+++	+
32	+	++++		
33	+	+++	++++	+
34	+	+++	++++	+
35	+	+++		
36	+	+++	++++	++
37	+	++++		
38	+	++++	++++	++
39	+	+++		++
40	+	++++	++++	++
41	+	+++	+++	+
42	+	+++	++++	+
43	+	++++		+
44	+	++++	++++	++
45	+	++++		+
46	+	++++		+
47	+	+++		
48	+	+++		+
49	+	+++		
50	+	++++		+
51	+	+++		+
52	+	++++	++++	++
53	+	+++		
54	+	+++		
55	+	++++		
56	+	++++	++++	++

57	+	++++	++++	+
58	+	+++	+++	+
59	+	++	++	+
60	+	++	++	+
61	+	+++	++++	+
62	+	++	++++	+
63	+	++	+++	+
64	+	++		
65	+	++++		+
66	+	++++	++++	+
67	+	++++		
68	+	+++		+
69	+	++++		
70	+	++++		
71	+	++++		
72	+	+++	+++	+
73	+	+++		++
74	+	++	++++	+
75	+	++		+
76	+	++		+
77	+	++++	++++	+
78	+	++++	++++	+
79	+	+++		+
80	+	+++		+
81	+	++		+
82	+	++		+
83	+	++		+
84	+	+++	++++	+
85	+	+++	+++	+
86	+	++++		+
87	+	+++	+++	+
88	+	+++		
89	+	++++		+
90	+	++++		++

91	+	++++		++
92	+	++++		++
93	+	++++		++
94	+	++++		++
95	+	+++	++++	++
96	+	+++	++++	++
97	+	+++	++++	++
98	+	+++	++++	+
99	+	++	++	+
100	+	++	++	+
101	+	++	++	+
102	+	++	++	+
103	+	++	++	+
104	+	++	++	+
105	+	++	++	+
106	+	++	++	+
107	+	++	++	+
108	+	++	++	+
109	+	++	++	+
110	+	++	++	+
111	+	+	+++	+
112	+	+++	+++	+
113	+	++	+++	+
114	+	++	++	+
115	+	++	++	+
116	+	++	+++	+
117	+	++	+++	+
118	+	++	+++	+
119	+	++	+++	+
120	+	++	+++	+
121	+	++	+++	+
122	+	++	+++	+
123	+	++	++	+
124	+	++	+++	+

125	+	++	++	+
126	+	++	++	+
127	+	++	+++	+
128	+	++	+++	+
129	+	++	++	+
130	+	++	++	+
131	+	++	++	+
132	+	++	+++	+
133	+	++	+++	+
134	+	++	+++	+
135	+	++	++	+
136	+	++	++	+
137	+	++	+++	+
138	+	++	+++	+
139	+	++	++	+
140	+	++	+++	+
141	+	++	++	+
142	+	++	+++	+
143	+	++	++	+
144	+	++	++	+
145	+	++	++	+
146	+	++	++	+
147	+	++	+++	+
148	+	++	+++	+
149	+	++	++	+
150	+	+++	+++	+
151	+	++	+++	+
152	+	+++	+++	+
153	+	++	+++	+
154	+	+++	++++	+
155	+	++	++	+
156	+	++	++	+
157	+	+++	+++	+
158	+	++	+++	+

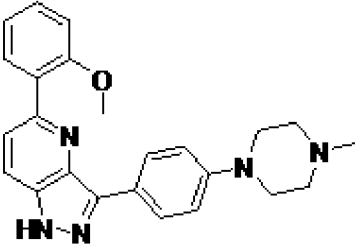
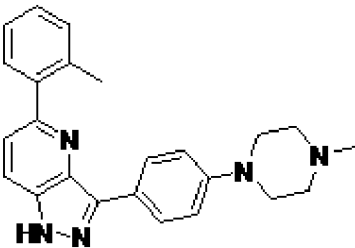
159	+	++	++	+
160	+	+++	+++	+
161	+	+++	+++	+
162	+	+++	++++	+
163	+	+++	+++	+
164	+	+++	+++	+
165	+	++	++	+
166	+	+++	+++	+
167	+	+++	+++	+
168	+	++	++	+
169	+	++	+++	+
170	+	++	++	+
171	+	++	++	+
172	+	+++	+++	+
173	+	++	++	+
174	+	++	+++	+
175	+	++	++	+
176	+	++	+++	+
177	+	+++	+++	+
178	+	++	++	+
179	+	++	++	+
180	+	+++	+++	+
181	+	++	++	+
182	+	++	++	+
183	+	++	++	+
184	+	++	++	+
185	+	+++	++	+
186	+	++	++	+
187	+	++	++	+
188	+	++	++	+
189	+	++	++	+
190	+	++	+++	+
191A	+	++	++	+
191B	+	++		+

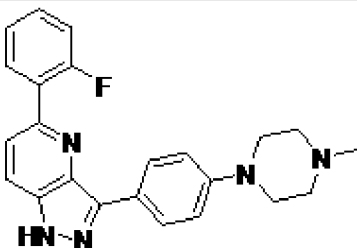
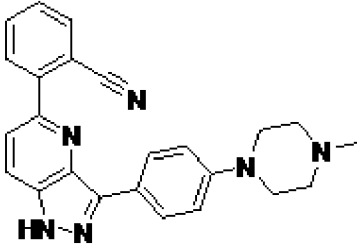
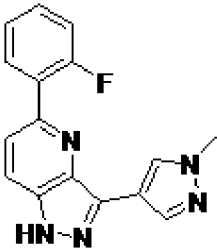
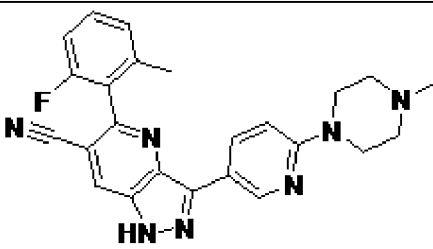
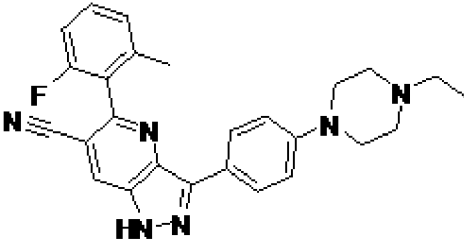
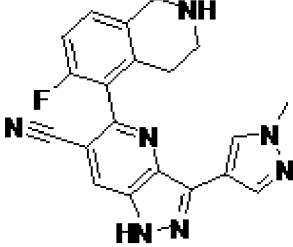
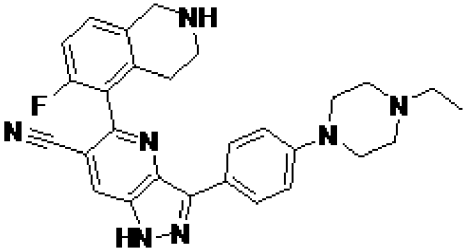
191C	+	++		+
192	+	++		+
193	+	++	++	+
194A	+	++	++	+
194B	+	++		+
194C	+	++		+
195	+	++		+
196	+	++		+
197	+	++		+
198	+	++	+++	+
199	+	+++	+++	+
200	+	+++	+++	+

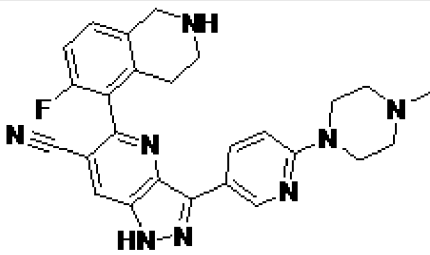
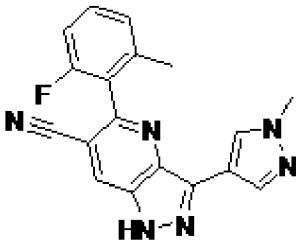
**Пустые входные данные не проверялись.*

Соединения, описанные в US 2018/0072718, также оценивали на ингибирующую активность в отношении FGFR3 в соответствии с протоколом, описанным выше. Соответственно, в таблице 2 представлены данные IC₅₀ для соединений US 2018/0072718. Символ: «+» указывает на IC₅₀ менее 6 нМ; «++» означает IC₅₀ больше или равно 6 нМ, но меньше 60 нМ; «+++» означает IC₅₀ больше или равно 60 нМ, но меньше 200 нМ; и «++++» указывает на IC₅₀, превышающую или равную 200 нМ.

Таблица 2

Пример № из US 2018/0072718	Структура	Ингибирование FGFR3
2		+++
3		+++

4		++++
19		++++
54		++++
62		++++
64		++++
74		++++
75		++++

76		++++
77		++++

Пример В: Люминесцентный анализ жизнеспособности

Клетки RT112 (клеточные линии и генетические профили, более подробно описанные в таблице 3) приобретают в ATCC (Манассас, Вирджиния) и поддерживают в RPMI, 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Для измерения влияния испытуемых соединений на жизнеспособность клеток клетки высевают с RPMI 10% FBS (5×10^3 клеток/лунку/в 50 мкл) на черный 96-луночный полистирол Greiner в присутствии или в отсутствие 50 мкл диапазон концентраций тестируемых соединений Через 3 дня добавляют 100 мкл реагента CellTiter-Glo (Promega). Люминесценция считывается с помощью TopCount (PerkinElmer). Определение IC_{50} выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Таблица 3

Клеточная линия	Гистология	Изменение FGFR2/3
RT-112/84	Мочевой пузырь	FGFR3-TACC3
RT112	Мочевой пузырь	FGFR3-TACC3
RT-112 V555M*	Мочевой пузырь	FGFR3-TACC3 V555M
UM-UC-14	Мочевой пузырь	FGFR3 S249C
RT-4	Мочевой пузырь	FGFR3-TACC3
SW-780	Мочевой пузырь	FGFR3-BAIAP2L1
KMS-11	Множественная миелома	Транслокация IgH- FGFR3+FGFR3 Y373C
OPM-2	Множественная миелома	Транслокация IgH- FGFR3+FGFR3 K650E
КАТО-III	Желудок	Амплификация FGFR2
SNU-16	Желудок	Амплификация FGFR2
AN3CA	Эндометриальный	FGFR2 N310R/N549K

Ba/F3-FGFR2-BICC1	Инженерная система	FGFR2-BICC1**
Ba/F3-TEL-FGFR3	Инженерная система	TEL-FGFR3
Ba/F3-TEL-FGFR3 V555M	Инженерная система	TEL-FGFR3 V555M
Ba/F3-TEL-FGFR3 V555L	Инженерная система	TEL-FGFR3 V555L

*RT112 V555M: мутация V555M была сконструирована с использованием CRISPR-опосредованного редактирования генома.

** Слияние FGFR2-BICC1 представляет собой наиболее распространенное изменение FGFR2 при холангиокарциноме.

Пример С: Анализ функциональных клеток pFGFR2 и pFGFR1,3 HTRF

Для измерения фосфорилированного рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) клетки КАТОIII (карцинома желудка человека) приобретаются у АТСС и хранятся в Iscove с 20% FBS (Gibco/Life Technologies). Для анализа pFGFR2 клетки КАТОIII высевают на ночь в 5% FBS и среду Искова в количестве 5×10^4 клеток/лунку в 96-луночные планшеты Corning с плоским дном, обработанные для тканевых культур. На следующее утро 50 мкл свежей среды с 0,5% FBS инкубируют в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций испытуемых соединений также при 50 мкл в течение 1 часа при 37°C, 5% CO₂. Клетки промывали PBS, лизировали буфером Cell Signaling Lysis Buffer со стандартными ингибиторами протеазы в течение 45 мин при комнатной температуре. Всего 4 мкл Cis Bio Anti Phospho-YAP d2 и Cis Bio Anti Phospho-YAP Cryptate добавляют к лизату и хорошо перемешивают (следуя указаниям набора). Затем 16 мкл переносят в 384-луночные белые планшеты Greiner и хранят при 4°C в течение ночи в темноте. Планшеты считывают на считывателе планшетов Pherastar при длинах волн 665 нм и 620 нм. Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Для измерения фосфорилированного рецептора 3 фактора роста фибробластов (FGFR3) стабильные клеточные линии BAF3-TEL-FGFR1 или BAF3-TEL-FGFR3 поддерживают в RPMI с 10% FBS и 1 мкг/мл пуромицина (Gibco/Life Technologies). Для анализа 12 нл клеток BAF3-TEL-FGFR1 или BAF3-TEL-FGFR3 в среде RPMI без сыворотки и без пуромицина в концентрации 1×10^6 клеток/мл добавляют в белый планшет 384 Greiner, уже содержащий 20 нл капель соединений в диапазоне концентраций. Планшеты осторожно встряхивают (100 об/мин) в течение 2 минут при комнатной температуре, чтобы хорошо перемешать, и инкубируют в течение 2 часов в один слой при 37 °C, 5% CO₂. 4 мкл/лунку лизирующего буфера #3 (Cis Bio) в разведении 1/25 добавляют со стандартными ингибиторами протеазы и встряхивают при 200 об/мин при комнатной температуре в течение 20 минут. Всего 4 мкл Cis Bio Tb-pFGFR Ab (10 нг) и d2-FGFR3 (1 нг) вместе добавляют к лизату и хорошо перемешивают. Планшеты закрывают и инкубируют при комнатной температуре в течение ночи в темноте. Планшеты считываются на считывателе планшетов Pherastar при длинах волн 665 нм и 620 нм. Определение IC₅₀ выполняли путем

подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример D: Функциональный анализ HTRF цельной крови pFGFR3

Для измерения фосфорилированного рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) в анализе цельной крови стабильные клеточные линии BAF3-TEL-FGFR3 поддерживают в RPMI с 10% FBS и 1 мкг/мл пуромицина (Gibco/Life Technologies). Для анализа 100 мкл клеток BAF3-TEL-FGFR3 в 10% FBS и среде RPMI, не содержащей пуромицин, в количестве 5×10^4 клеток/лунку добавляют в 96-луночный планшет для культивирования ткани, покрытый фибронектином (5 мкг/мл), на ночь при 37 °C, и 5% CO₂. На следующий день сыворотку отделяют от верхней части крови при низкоскоростном вращении, 1200 об/мин, и инактивируют нагреванием путем инкубации при 56 °C в течение 15 минут. 30 мкл охлажденной сыворотки добавляют в 96-луночный планшет, на который предварительно нанесены 70 нМ капли соединений в диапазоне концентраций. Планшеты с клетками осторожно промывают средой, в планшеты добавляют всю смесь кровь/соединение и планшеты инкубируют в течение 2 часов при 37 °C, и 5% CO₂. Кровь из планшета осторожно дважды промывают, добавляя среду сбоку от лунок, затем сливая среду из планшета и оставляя планшет на короткое время на бумажном полотенце для стекания. 70 мкл/лунку 1х лизирующего буфера #1 (Cis Bio) добавляют со стандартными ингибиторами протеазы и встряхивают при 400 об/мин при комнатной температуре в течение 30 минут. После лизиса планшет вращают в течение 5 минут и 16 мкл лизата переносят в 384-луночный планшет малого объема. Всего 4 мкл Cis Bio Tb-pFGFR Ab (10 нг) и d2-FGFR3 (1 нг) вместе добавляют к лизату и хорошо перемешивают. Планшеты закрывают и инкубируют при комнатной температуре в течение ночи в темноте. Планшеты считывают на считывателе планшетов Pherastar при длинах волн 665 нм и 620 нм. Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример E: Анализ КАТОIII цельной крови pFGFR2α ELISA

Для измерения тирозин-фосфорилированного рецептора фактора роста фибробластов 2 альфа (FGFR2α) в анализе цельной крови с добавлением КАТО III клетки КАТО III приобретают в ATCC и поддерживают в среде Iscove с 20% FBS (Gibco/Life Technologies). Для измерения ингибирования активности тестируемых соединений в отношении FGFR2α клетки ресуспендировали с помощью Iscove, 0,2% FBS при 5×10^6 клеток/мл. Затем 50 мкл клеток вносят в 96-луночный полипропиленовый аналитический блок объемом 2 мл (Costar) в присутствии или в отсутствие определенного диапазона концентраций тестируемых соединений и 300 мкл человеческой гепаринизированной цельной крови (Biological Specialty Corp, Colmar PA). После 4 часов инкубации при 37°C эритроциты лизируют с использованием буфера Qiagen EL, а клеточные лизаты ресуспендируют в буфере для лизиса (Cell Signaling), содержащем стандартный коктейль

ингибиторов протеаз (Calbiochem/EMD) и PMSF (Sigma) в течение 30 минут со льдом. Лизаты переносили на стандартный планшет для тканевых культур с V-образным дном и замораживали в течение ночи при -80°C . Образцы тестируют в тесте R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA, а планшет измеряют с использованием микропланшета SpectraMax M5, настроенного на 450 нм с коррекцией длины волны 540. Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример F: Ингибирование пути FGFR

Клеточная эффективность соединений определялась путем измерения фосфорилирования FGFR или нижестоящих эффекторов FGFR, субстрата 2 рецептора фактора роста фибробластов (FRS2) и киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), в клеточных линиях с изменениями FGFR2/3.

Для измерения фосфорилированного рецептора фактора роста фибробластов, субстрата 2 рецептора фактора роста фибробластов (FRS2) и киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), клетки (подробности, касающиеся клеточных линий и типов полученных данных, более подробно описаны в Таблице 4) высевали в 6-луночные планшеты в течение ночи в 10% FBS и среде RPMI при $5-7.5 \times 10^5$ клеток/лунку в 6-луночные планшеты, обработанные тканевой культурой Corning. На следующее утро 2 мл свежей среды с 10% FBS инкубируют в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций испытуемых соединений в течение 4 часов при 37°C , 5% CO₂. Клетки промывали PBS и лизировали буфером Cell Signaling Lysis Buffer со стандартными ингибиторами протеазы. 20-40 мкг лизатов общего белка были применены для вестерн-блоттинга с использованием антител: фосфор-FRS2 Tyr436 (AF5126) от R&D Systems (Minneapolis, MN)), фосфор-FGFR-Tyr653/654 (#2476S), фосфо-ERK1/2-Thr202/Tyr204 (#9101L) и total-ERK1/2 (#9102L) от Cell Signaling Technologies (Danvers, MA)).

Таблица 4

Клеточная линия	Гистология	Изменение FGFR2/3	Считывание данных
RT-112/84	Мочевой пузырь	FGFR3-TACC3	pFRS2, pERK
RT112 V555M	Мочевой пузырь	FGFR3-TACC3 V555M	pFRS2, pERK
UM-UC-14	Мочевой пузырь	FGFR3 S249C	pFRS2, pERK
KMS-11	Множественная миелома	Транслокация IgH- FGFR3+FGFR3 Y373C	pFRS2, pERK
КАТО-III	Желудок	Амплификация FGFR2	pFGFR, pERK

SNU-16	Желудок	Амплификация FGFR2	pFGFR, pERK

Пример G: Активность *in vivo* на моделях опухолей, несущих изменение FGFR2/3

Активность соединений *in vivo* определяли путем измерения роста опухоли при обработке различными дозами соединений в моделях с измененным FGFR2/3.

Опухолевые клетки RT112/84 (85061106, ECACC, UK) поддерживали в соответствии с рекомендациями источника (модели опухолей подробно описаны в Таблице 5). В день 0 экспериментов $2,0 \times 10^6$ клеток RT112/84 инокулировали PBS 1:1 к Matrigel (354263, Corning) подкожно в правый задний бок самок мышей NSG (Jackson). Лечение соединениями при 0 (носитель), 100 мг/кг, 30 мг/кг или 10 мг/кг PO QD начинали на 7-й день после инокуляции опухоли, когда средний размер опухоли составлял примерно 200 мм³, и продолжали до конца исследования. В ходе эксперимента у мышей наблюдали рост опухоли и явную переносимость. Объем опухоли рассчитывали по формуле $(L \times W^2)/2$, где L и W представляют собой длину и ширину соответственно. Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали по формуле $(1 - (V_T/V_C)) \times 100$, где V_T - объем опухоли в группе лечения в последний день лечения, а V_C - объем опухоли в контрольной группе в последний день лечения. Односторонний ANOVA использовали для определения статистических различий между группами лечения в конце исследования.

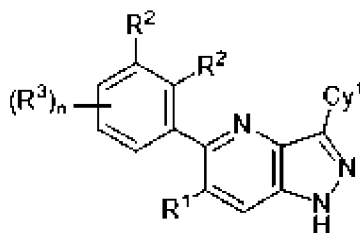
Таблица 5

Модель опухоли	Гистология	Изменение FGFR2/3
RT-112/84	Мочевой пузырь	FGFR3-TACC3
RT112 V555M	Мочевой пузырь	FGFR3-TACC3 V555M
UM-UC-14	Мочевой пузырь	FGFR3 S249C
KMS-11	Множественная миелома	Транслокация IgH-FGFR3+FGFR3 Y373C
КАТО-III	Желудок	Амплификация FGFR2
SNU-16	Желудок	Амплификация FGFR2
Ba/F3-TEL-FGFR3 V555M	Инженерная система	TEL-FGFR3 V555M

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



I

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

Cy¹ выбран из фенила и 5-6-членного гетероарила; где каждый 5-6-членный гетероарил имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2 или 3 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где N и S необязательно окислены; где образующий кольцо атом углерода 5-6-членного гетероарила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый из фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R¹ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкила, циано-C₁₋₃ алкила, H₂N-C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкиламино, ди(C₁₋₆ алкил)амино, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкилсульфонила, C₁₋₆ алкилкарбонила и C₁₋₆ алкоксикарбонила; где необязательно один или несколько атомов H из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкила, циано-C₁₋₃ алкила, H₂N-C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкиламино, ди(C₁₋₆ алкил)амино, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкилсульфонила, C₁₋₆ алкилкарбонила и C₁₋₆ алкоксикарбонила заменены одним или несколькими атомами D;

каждый R² и R³ независимо выбраны из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилена, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилена, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NOR^{a2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10 членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃ алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилен, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃ алкилен и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₃ алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²¹;

или два соседних заместителя R² в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к

которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода каждого конденсированного 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n' выбран из 0, 1, 2 и 3;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-12-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOR^{a1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-12-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил,

каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$ и $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{e1} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6}

алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{e2} независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила и ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

или любые R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из

$\mathbf{R}^{22}.$

каждый R^{b4} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C₁₋₆ алкил C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²²;

каждый R^{a5}, R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галогеналкила; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

каждый R^{b5} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галогеналкила; где указанный C₁₋₆ алкил C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

каждый R^{a6}, R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галогеналкила; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g;

каждый R^{b6} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галогеналкила; где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g; и

каждый R^g независимо выбран из OH, NO₂, CN, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₂ алкилена, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкокси, HO-C₁₋₃ алкила, циано-C₁₋₃ алкила, H₂N-C₁₋₃ алкила, amino, C₁₋₆ алкиламино, ди(C₁₋₆ алкил)амино, тио, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкилсульфинила, C₁₋₆ алкилсульфонила, карбамила, C₁₋₆ алкилкарбамила, ди(C₁₋₆ алкил)карбамила, карбокси, C₁₋₆ алкилкарбонила, C₁₋₆ алкоксикарбонила, C₁₋₆ алкилкарбониламино, C₁₋₆ алкилсульфониламино, аминосулфонила, C₁₋₆ алкиламиносульфонила, ди(C₁₋₆ алкил)аминосулфонила, аминосулфониламино, C₁₋₆ алкиламиносульфониламино, ди(C₁₋₆ алкил)аминосулфониламино, аминокарбониламино, C₁₋₆ алкиламинокарбониламино и ди(C₁₋₆ алкил)аминокарбониламино.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су¹ выбран из фенила, пиридинила и пиазозолила; где каждый из фенила, пиридинила и пиазозолила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су¹ выбран из фенила, пиридин-3-ила и пиразол-4-ила; где каждый из фенила, пиридин-3-ила и пиразол-4-ила необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R¹⁰.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Su^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{10} .

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су¹ выбран из пиазол-4-ила и пиридин-3-ила; где пиазол-4-ил и пиридин-3-ил каждый необязательно

замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{10} .

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-5} циклоалкила, 4-5-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, $HO-C_{1-3}$ алкила, C_{1-6} алкиламино и ди(C_{1-6} алкил)амино; где необязательно один или несколько атомов Н из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-5} циклоалкила, 4-5-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, $HO-C_{1-3}$ алкила, C_{1-6} алкиламино и ди(C_{1-6} алкил)амино заменены одним или несколькими атомами D.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из Cl, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино; причем необязательно один или несколько атомов Н из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидроксиметила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси и C_{1-2} алкиламино заменены одним или несколькими атомами D.

8. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из Cl, CH_3 , OCH_3 , OCD_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, $NHCH_3$, CHF_2 и CH_2OH .

9. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой OCH_3 .

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена и OR^{a2} ; где указанный C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где два соседних заместителя R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома О; и где конденсированное 5-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

12. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, F, Cl, CN и OR^{a2} ; где указанный C_{1-3} алкил и C_{3-6} циклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

13. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо выбран из F, метила, CH_2CN , CD_3 , OH, OCH_3 и циклопропила.

14. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где заместители R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу, конденсированную тетрагидрофуранильную

группу, конденсированную 1,4-диоксанильную группу или конденсированную тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из R^{21} .

15. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где заместители R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из D, OH, CN, CH_2OH и F.

16. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где заместители R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу или конденсированную циклогексильную группу; причем конденсированная цикlopентильная группа и конденсированная циклогексильная группа содержат по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и каждый необязательно содержит 1 или 2 образующих кольцо атома O; и при этом конденсированная цикlopентильная группа и конденсированная циклогексильная группа каждая необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из D, OH, CN, CH_2OH и F.

17. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где заместители R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированную цикlopентильную группу.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где n выбрано из 0 и 1.

19. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-12-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ и $S(O)_2R^{b1}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-12-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} .

21. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, галогена, D, CN, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ и $NR^{c1}R^{d1}$; где C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными

из R¹¹.

22. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₂ алкилена, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₂ алкилена, галогена, D, CN, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} и NR^{c1}R^{d1}; где C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил-C₁₋₂ алкилен и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₂ алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R¹¹.

23. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, F, Cl, D, CN, OR^{a1} и NR^{c1}R^{d1}; где C₁₋₂ алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R¹¹.

24. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹⁰ независимо выбран из метила, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метила, пирролидин-3-ила, пирролидин-1-ила, 1-этилпирролидин-3-ила, 1-метилазетидин-3-ила, 1-этилазетидин-3-ила, 4-ацетилпиперазин-1-ила, 3-цианоциклобутила, 1-(диметилкарбамоил)пиперидин-4-ила, 1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ила, 1-(метоксикарбонил)азетидин-3-ила, 1-ацетилазетидин-3-ила, 1-(метилсульфонил)азетидин-3-ила, 1-(диметилкарбамоил)азетидин-3-ила, 1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ила, пиридин-4-илметила, 2-морфолиноэтила, циклопропила, 2-цианоэтила, 2-гидроксиэтила, пиридин-4-ила, 4-гидроксициклогексила, 4-метилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, морфолино, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, (R)-3,4-диметилпиперазин-1-ила, (1*S*,4*S*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-ила, 4-карбокси-4-метилпиперидин-1-ила, (1*S*,4*S*)-4-ацетамидоциклогексила, 2,4-диметилпиперазин-1-ила, 4-(этилкарбамоил)пиперазин-1-ила, 4-карбамоилпиперазин-1-ила, 4-изопропилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, 2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ила, пиридин-2-илметила, 1-ацетилпиперидин-4-ила), 1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ила, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, 1-метил-5-оксопирролидин-3-ила, 1-(2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ила, 1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ила, 4-карбоксициклогексила, 3-амино-4-фторпирролидин-1-ила, (7*R*,8*aS*)-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-2(1*H*)-ила, (7*R*,8*aS*)-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-2(1*H*)-ила, 4-имино-4-оксо-4λ⁶-пиперазин-1-ила, (2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 2-метоксиэтокси, (тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси, циклопропила и 3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)азетидин-1-ила, 1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ила, 1-ацетилпиперидин-3-ила, 1-(3'-пирролидин-2'-он)пирролидин-3-ила, 1-(1'-метил-(3'-пирролидин-2'-он))пирролидин-3-ила, 1-(2-пропанамид)пирролидин-3-ила, 1-(метил-*L*-пролил)пиперидин-4-ила, 1-(4-метилморфолин-3-ил)пирролидин-3-ила, 3-цианоциклобут-1-ила, 1-(гидроксиметилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-(2-

(диметиламино)этанкарбонил)азетидин-3-ила, 1-(диметиламино-метил-ацетил)азетидин-3-ила, 1-((1-метилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-(4-гидроксипиперазин-1-ил)этан-1-он)азетидин-3-ила, 1-((1-метилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(гидроксидиметиламино-метил-ацетил)азетидин-3-ила, 1-((*транс*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-((*цис*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-((4-метилморфолин-3-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(гидроксидиметиламино-ацетил)пирролидин-3-ила, 1-((тетрагидрофуран-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((тетрагидрофуран-3-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(гидроксидиметиламино-метил-ацетил)пирролидин-3-ила, 1-(3-гидроксибутаноил)азетидин-3-ила, 1-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(4-метилморфолин-3-ил)карбонил)пирролидин-3-ила, 1-((гидроксидиметиламино)циклобутилкарбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-этилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-изопропилазетидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)карбонил)пирролидин-3-ила, 1-((*транс*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)пирролидин-3-ила, 1-((*цис*)-3-гидроксициклобутилкарбонил)пирролидин-3-ила, 1-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ила, 1-(2-метоксиэтан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-(диметиламино)-2-метилпропан-1-он)азетидин-3-ила, 1-((циклопропан-1-карбонитрил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((этан-1-ол)сульфонил)азетидин-3-ила, 1-(N, N-диметиламиноэтан-1-амин)сульфонил)азетидин-3-ила, 1-(2-метоксиэтил)карбоксилат)азетидин-3-ила, 1-((3-метоксициклобутил)карбонил)азетидин-3-ила, 3-(2-гидрокси-N-метилацетамид)циклопентила, 3-(2-гидроксипропанамид)циклопентила, 3-(2-гидроксиацетамид)циклопентила, 3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ила, (4-гидроксипиперидин-1-ил)метила, (2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метила, 1-(морфолин-4-ил)этила, (5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-7-ил)метила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил-4-карбонитрила, 1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил-4-карбонитрила, 2-метоксиэтилпиперазин-1-ила, 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил-4-*d*, 1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пирролидин-3-ила, 3-(2-гидрокси-N-метилацетамид)азетидин-1-ила, 1-((тетрагидрофуран-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-((1-метилпиперидин-2-ил)карбонил)азетидин-3-ила, 1-(2-(диметиламино)этан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(3-гидроксипропан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-гидроксиэтан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-гидроксипропан-1-он)азетидин-3-ила, 1-(2-гидрокси-N-метилацетамид)циклобут-3-ила, 1-(2-гидроксиэтан-1-он)-3-*d*-азетидин-3-ила, 1-карбоксилатпиперидин-4-ила, 1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ила, 1-ацетилпирролидин-3-ила, 1-(морфолин-4-карбонил)пирролидин-3-ила, цианометила, 1-пропаннитрил-азетидин-3-ила, 1-(2-метокси-N-метилацетамид)циклобут-3-ила, 1-(3-гидрокси-N-метилпропанамид)циклобут-3-ила, 1-(2-гидрокси-N-метилпропанамид)циклобут-3-ила, 1-(2-гидроксиэтан-1-он)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-((4-метилморфолин-3-

ил)карбонил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-(этан-1-ол)азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 1-(4-метилморфолин-3-карбонил)-3-карбонитрил-пирролидин-3-ила, 1-(4-метилморфолин-3-карбонил)-4-карбонитрил-пиперидин-4-ила, 1-(2-гидроксиацетил)-3-карбонитрил-пирролидин-3-ила, (1,3-диметилпиперазин-4-ил-2-он)метила и (2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метила.

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

26. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-4} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{12} .

27. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо выбран из галогена, C_{1-2} алкила, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 1-метил-пирролидин-3-ил-2-она, пирролидин-3-ил-2-она, 2-пропанамида, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, D и тетрагидропиран-4-ила, где указанный C_{1-2} алкил необязательно замещен OR^{a5} .

28. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-3} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, F, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2R^{b3}$; где указанный C_{1-3} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

29. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо выбран из D, метила, этила, изопропила, CN, OH, оксо, (1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метила, CH_2CH_2OH , $C(O)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $C(O)CH(CH_3)N(CH_3)_2$, $C(O)OCH_3$, $C(O)CH_2OH$, $CH(CH_3)C(O)NH_2$, $C(O)OH$, $NHC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, циклопропанкарбонила, пиридин-4-ила, пиридин-2-ила, морфолино, 2-гидроксипропаноила, 2-гидроксиацетила, 2-гидроксиэтила, F, NH_2 , $N(CH_3)C(O)CH_2OH$, 3'-пирролидин-2'-она, метил-3'-пирролидин-2'-она, 1-метил-пропила, (4-метилморфолин-3-ил)метил-1-она, (1-метилазетидин-2-ил)метил-1-она, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-1-она, 2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил-1-она, 2-гидроксипропил-1-она, (транс)-3-гидроксициклобутил)метил-1-она, (цис)-3-гидроксициклобутил)метил-1-она, (4-метилморфолин-3-ил)метил-1-она,

(тетрагидрофуран-2-ил)метил-1-она, 2-гидроксипропил-1-она, 3-гидроксипропил-1-она, 3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил-1-она, (гидроксиметил)циклобутил)метил-она, (1-этилазетидин-2-ил)метил-1-она, (2-фторэтил)азетидин-2-ил)метил-1-она, (1-изопропилазетидин-2-ил)метил-1-она, 2-метоксиэтил-1-она, 2-(диметиламино)-2-метилпропил-1-она, (циклопропан-1-карбонитрил)метил-1-она, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 2-метоксиэтил-карбоксила, *N*-метилметансульфонамидо, 2-гидрокси-*N*-метилацетамидо, 2-гидроксипропанамидо, тетрагидро-2*H*-пиран-4-метил-1-она, 2-метоксиацетила, 2-гидрокси-*N*-метилацетамидо, тетрагидрофуран-2-метил-1-она, (1-метилпиперидин-2-ил)метил-1-она, 2-(диметиламино)этил-1-она, 3-гидроксипропил-1-она, метоксиметил-карбоксила, морфолин-4-карбонила, пропилнитрила, 2-метокси-*N*-метилацетамидо, 3-гидрокси-*N*-метилпропанамидо, 2-гидрокси-*N*-метилпропанамидо, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ила и 1,3-диметилпиперазинил-2-она.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-3} алкил C_{3-6} циклоалкил и 4-6 членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} .

32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g .

33. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, F, Cl, D, CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^g .

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

35. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-3} алкила, галогена, D, CN и OR^{a4} ; где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

36. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль,

где каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-3} алкила, F, Cl, D, CN и OR^{a4} ; где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} .

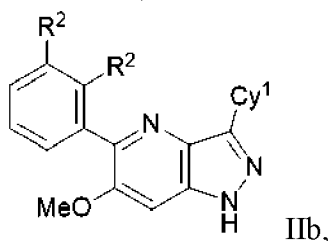
37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{22} независимо выбран из галогена, D, CN и OR^{a6} .

38. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{22} независимо выбран из F, Cl, D, CN и OR^{a6} .

39. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{22} представляет собой OR^{a6} .

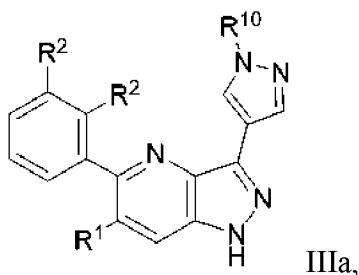
40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^g независимо выбран из OH, CN, F, Cl, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

41. Соединение по любому из пп. 1-5, 10-17 и 20-40 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее Формулу IIb:



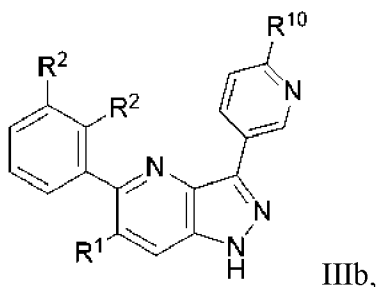
или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение по любому из пп. 1, 6-17 и 20-40 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее Формулу IIIa:



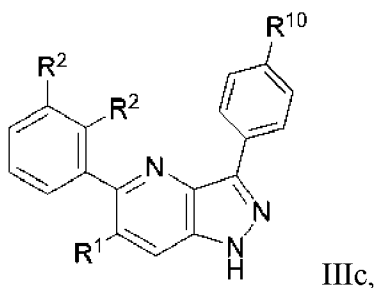
или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Соединение по любому из пп. 1, 6-17 и 20-40 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее Формулу IIIb:



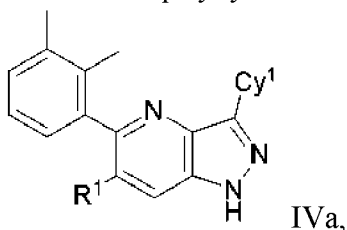
или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по любому из пп. 1, 6-17 и 20-40 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее Формулу IIIc:



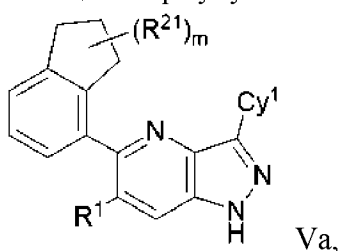
или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Соединение по любому из пп. 1-9 и 20-40 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее Формулу IVa:



или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Соединение по любому из пп. 1-9 и 20-40 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее Формулу Va:



или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 0, 1 или 2.

47. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Cy¹ выбран из фенила, пиридинила и пиразолила; где каждый из фенилпиридинила и пиразолила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

R¹ выбран из галогена, C₁-₆ алкила, C₁-₆ галогеналкила, C₃-₅ циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C₁-₆ алкокси, C₁-₆ галогеналкокси, C₁-₃ алкокси-C₁-₃ алкила, HO-C₁-₃ алкила, C₁-₆ алкиламино и ди(C₁-₆ алкил)амино; где любой из атомов H C₁-₆ алкила, C₁-₆ галогеналкила, C₃-₅ циклоалкила, 4-5 членного гетероциклоалкила, C₁-₆ алкокси, C₁-₆ галогеналкокси, C₁-₃ алкокси-C₁-₃ алкила, HO-C₁-₃ алкила, C₁-₆ алкиламино и ди(C₁-₆ алкил)амино можно заменить атомами D;

каждый R² и R³ независимо выбраны из C₁-₆ алкила, C₂-₆ алкенила, C₁-₆ галогеналкила, C₃-₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена, CN, ORᵃ², C(O)Rᵇ², C(O)NRᶜ²Rᵈ², C(O)ORᵃ², NRᶜ²Rᵈ² и S(O)₂Rᵇ²; где указанный C₁-₆ алкил, C₂-₆ алкенил, C₃-₆ циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²¹;

или два соседних заместителя R² в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к

которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из O и N; где образующий кольцо атом углерода каждого конденсированного 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n выбран из 0 и 1;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-12-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилена, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ и $S(O)_2R^{b1}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-12-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилен и 5-10-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a6} и $NR^{c6}R^{d6}$; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, и 4-10-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10}

циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-6} алкил C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} , независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{b6} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; где указанный C_{1-6} алкил, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^g ; и

каждый R^g независимо выбран из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, циано- C_{1-3} алкила, H_2N - C_{1-3} алкила, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила и C_{1-6} алкилкарбониламино.

48. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

Su^1 выбран из фенила, пиридин-3-ила и пиразол-4-ила; где фенил, пиридин-3-ил и пиразол-4-ил Su^1 каждый из которых необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из R^{10} ;

R^1 выбран из Cl, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, азединила, гидроксиметила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино; где C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, циклопропил, азединил, гидроксиметил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} алкиламино каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дейтериями;

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, F, Cl, CN, и OR^{a2} ; где указанный C_{1-3} алкил и C_{3-6} циклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

или заместители R^2 в фенильном кольце, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо или конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где каждое конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 или 2 образующих кольцо атома O; и где конденсированное 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n равно 0;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-10-членного

гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-2} алкилена, F, Cl, D, CN, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ и $NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-2} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-2} алкилен каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, F, Cl, D, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2R^{b3}$, и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{12} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, F, Cl, D, CN, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ и $NR^{c5}R^{d5}$; где указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^g ;

R^{21} независимо выбран из C_{1-3} алкила, F, Cl, D, CN и OR^{a4} ; где указанный C_{1-3} алкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{22} ;

каждый R^{22} независимо выбран из F, Cl, D, CN и OR^{a6} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^{11} ;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-3} алкил C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

или любые R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; где указанный C_{1-3} алкил C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{12} ;

каждый R^{a4} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} , независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; где указанный C_{1-3} алкил, необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из R^g ;

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{a6} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^g независимо выбран из OH, CN, F, Cl, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила.

49. Соединение по п. 1, выбранное из:

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(1-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

2-(3-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;

1-(4-(5-(6-(дифторметокси)-5-(2,3-диметилфенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она;

4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола;

4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;

(4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанола;

2-фтор-4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-(1-этилпирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрила;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-(1-этилазетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-1-карбоксамида;

метил 4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

метил 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата;

- 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)этан-1-она;
- 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N,N*-диметилазетидин-1-карбоксамида;
- циклопропил(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)метанона;
- 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-этокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пиридин-4-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 4-(2-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)морфолина;
- 3-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрила;
- 2-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ола;
- 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-(пиридин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- (*транс*)-4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклогексан-1-ола;
- 5-(2, 3-диметилфенил)-*N*-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амин;
- 6-(дифторметил)-5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- (5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)метанола;
- 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-*N*-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амин;
- (5-(2,3-диметилфенил)-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)метанола;
- 4-(6-хлор-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;
- 5-(2,3-диметилфенил)-6-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

- 5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 1-(4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она;
- 4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолина;
- 4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-она;
- 1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ола;
- (*R*)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 5-(2,3-диметилфенил)-6-(метокси-*d*3)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(6-((1*S*,4*S*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-карбоксамида;
- 1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты;
- 3-(4-(5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N,N*-диметилазетидин-1-карбоксамида;
- N*-((*цис*)-4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклогексил)ацетамида;
- 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(6-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 2-(3-(3-(6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;
- 2-(3-(6-метокси-3-(6-морфолинопиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;
- 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолина;
- 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*-этилпиперазин-1-карбоксамида;
- 4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамида;
- 1-(4-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-она;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-(4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она;

8-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-она;

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(1-(пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

3-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

6-метокси-5-(2-метил-3-(метил-*d*3)фенил)-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-(4-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она;

метил 4-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

метил 3-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата; и

3-(4-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N,N*-диметилазетидин-1-карбоксамида;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

50. Соединение по п. 1, выбранное из:

2-фтор-4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола;

5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

4-(6-метокси-3-(6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;

4-(6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил) 2,3-дигидро-1*H*-инден-2-*d*-2-ола;

4-(6-метокси-3-(6-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

(*S*)-1-(4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она;

1-(4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(3*S*,4*R*)-1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-амин;

(2*S*)-1-(4-(5-(5-(2-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она;

1-(4-(5-(5-(2-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

5-(2-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

(7*S*,8*aR*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

4-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-имино-1λ⁶-тиоморфолин 1-оксида;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(*S*)-*N*-(1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида;

2-(3-(3-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(6-метокси-5-(3-метокси-2-метилфенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-циклопропилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(хроман-5-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

4-(6-метокси-3-(6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;

4-(6-метокси-3-(6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола;

4-(3-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола; и

N-(1-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

51. Соединение по п. 1, выбранное из:

- 1-(4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она;
- 1-(4-(5-(5-(2, 3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;
- 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она (Пик 1);
- 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она (Пик 2);
- 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (Пик 1);
- 1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (Пик 2);
- 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-[1,3'-бипирролидин]-2'-она (Пик 1);
- 3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1'-метил-[1,3'-бипирролидин]-2'-она (Пик 1);
- 2-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пропанамида (Пик 1);
- 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(1-(метил-*L*-пролил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина;
- (3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)((*R*)-4-метилморфолин-3-ил)метанона (Пик 2);
- 4-(6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
- 4-(3-(1-(3-цианоциклобутил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
- 4-(3-(1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
- 4-(3-(6-(4-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
- 4-(3-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
- 4-(3-(6-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
- 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;
- 1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-она;
- (*S*)-1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)пропан-1-она;

(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-(гидроксиметил)циклобутил)метанона;

(*S*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-этилазетидин-2-ил)метанона;

(*S*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)метанона;

(*S*)-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(1-изопропилазетидин-2-ил)метанона;

((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*S*)-1-(2-фторэтил)азетидин-2-ил)метанона;

((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*транс*)-3-гидроксициклобутил)метанона;

((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((*цис*)-3-гидроксициклобутил)метанона;

((*S*)-3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)((1*s*,3*r*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метанона;

1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)-2-метилпропан-1-она;

1-(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбонил)циклопропан-1-карбонитрила;

2-((3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)сульфонил)этан-1-ола;

2-((3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)сульфонил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин;

2-метоксиэтил 3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата;

(3-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)((1*s*,3*s*)-3-метоксициклобутил)метанона;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-*N*-метилметансульфонамида;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида (Пик 1);

(2*S*)-*N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидроксипропанамида;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентил)-2-гидроксиацетамида;

2-(1-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ола;

4-(3-(4-((1*R*,5*S*)-3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

1-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ола;

5-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана;

4-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)этил)морфолина;

7-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразина;

4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбонитрила;

4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-карбонитрила;

2-(3-(6-метокси-3-(6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-метилфенил)ацетонитрила;

4-(6-метокси-3-(1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил-4-*d*)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(6-метокси-3-(1-((*S*)-1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

4-(6-метокси-3-(1-((*S*)-1-((*S*)-тетрагидрофуран-2-карбонил)пирролидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;

(7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ола;

N-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида;

(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанона;

(*S*)-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)(1-метилпиперидин-2-ил)метанона;

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она;

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-она;

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

(*S*)-1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она;

N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамида;

1-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил-3-д)-2-гидроксиэтан-1-она;
 метил 4-(5-(5-(1-циано-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата;
 4-(6-метокси-3-(6-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила, Пик 2;
 4-(3-(6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила, Пик 2;
 4-(3-(6-(1-ацетилпирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
 4-(6-метокси-3-(6-(1-(морфолин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
 4-(3-(1-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
 4-(6-метокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбонитрила;
 3-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)пропаннитрила;
N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-метокси-*N*-метилацетамида;
N-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-3-гидрокси-*N*-метилпропанамида;
 (*S*)-*N*-(3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутил)-2-гидрокси-*N*-метилпропанамида;
 1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;
 (*R*)-1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-она, два энантиомера;
 (*S*)-1-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-она, два энантиомера;
 (1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)((*R*)-4-метилморфолин-3-ил)метанона;
 5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-3-(6-(3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина
 2-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ола;
 (*R*) 2-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ола, два энантиомера;

(S) 2-(1-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-ола, два энантиомера;

3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-((*R*)-4-метилморфолин-3-карбонил)пирролидин-3-карбонитрила;

(*R*)-4-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(4-метилморфолин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонитрила;

1-(1-(4-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-гидроксиэтан-1-она;

3-(5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-карбонитрила;

(*S*)-4-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-диметилпиперазин-2-она; и

(1*R*,4*R*)-5-((5-(5-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

53. Способ ингибирования фермента FGFR3, включающий приведение указанного фермента в контакт с соединением по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой солью, или композицией по п. 52.

54. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 52.

55. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 52 в комбинации с другим способом лечения или терапевтическим средством.

56. Способ по п. 54 или п. 55, отличающийся тем, что указанный рак выбран из аденокарциномы, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, холангиокарциномы, колоректального рака, рака эндометрия, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака желудка, глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака почки, рака печени, рака легких, меланомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рабдомиосаркомы, рака кожи, рака щитовидной железы, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта.

57. Способ по п. 54 или п. 55, отличающийся тем, что указанный рак выбран из аденокарциномы, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки,

холангиокарциномы, рака эндометрия, рака желудка, глиомы, рака головы и шеи, рака легких, рака яичников, лейкоза и множественной миеломы.

58. Способ лечения нарушения скелета или хондроцитов у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 52.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что указанное нарушение скелета или хондроцитов выбрано из ахондроплазии, гипохондроплазии, карликовости, танатофорной дисплазии (TD), синдрома Аперта, синдрома Крузона, синдрома Джексона-Вейсса, синдрома кутисовой извилины Бира-Стивенсона, синдрома Пфайффера и синдрома краниосиностоза.

По доверенности