

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291669** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.25

(22) Дата подачи заявки
2020.12.24

(51) Int. Cl. *C07D 471/14* (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/954,262; 63/040,582; 63/119,521

(32) 2019.12.27; 2020.06.18; 2020.11.30

(33) US

(86) PCT/US2020/066999

(87) WO 2021/134004 2021.07.01

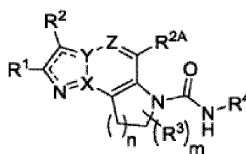
(71) Заявитель:
ШРЕДИНГЕР, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Фэн Шулу, Лоренц Морган, Крилов
Горан, Плачек Эндрю, Не Чжэ, Трцосс
Линни, Трцосс Майкл, Тан Хайфын,
Лагиакос Х. Рейчел (US)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), таким как определено в настоящем документе, и к их фармацевтически приемлемым солям. В настоящей заявке также описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, и способы применения указанных соединений и композиций для лечения заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения и воспалительные нарушения.



A1

202291669

202291669

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574596EA/023

ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА, ПОДАННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Содержимое текстового файла, поданного в электронном виде, во всей полноте включено в настоящий документ посредством ссылки: Копия файла с перечнем последовательностей в машиночитаемом формате: 17367-0076WO1.txt, дата создания: 24 декабря 2020 года, размер файла $\approx$ 214 килобайт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к трициклическим и другим полициклическим соединениям, которые подходят для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак, а также аутоиммунных и воспалительных нарушений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

MALT1 (транслокационный белок 1 лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек) представляет собой внутриклеточный белок, задействованный при пролиферации лимфоцитов посредством предшествующей передачи сигнала NF- κ B, контролирующей активацию, выживание, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов. Совместно с каркасным белком CARMA или CARD (например, CARD11 (членом 11 семейства доменов рекрутирования каспазы, также называемым CARMA1), CARD14 (членом 14 семейства доменов рекрутирования каспазы, также называемым CARMA2), CARD10 (членом 10 семейства доменов рекрутирования каспазы, также называемым CARMA3) или CARD9 (членом 9 семейства доменов рекрутирования каспазы)) и BCL10 (белок 10 В-клеточной ХЛЛ/лимфомы) MALT1 является одной из трех субъединиц комплекса CBM, который образуется в результате активации рецептора антигена клеточной поверхности. См. Jaworski et al., Cell Mol Life Science 2016, 73, 459-473, и Juillard and Thome. Frontiers in Immunology 2018, 9, 1927. Известно, что MALT1 задействован при передаче сигнала NF- κ B посредством по меньшей мере двух механизмов: во-первых, MALT1 функционирует как каркасный белок, рекрутируя сигнальные белки NF- κ B, такие как TRAF6, TAB (например, TAB1, TAB2, TAB3), TAK1 и NEMO-IKK α/β ; и, во-вторых, являясь цистеиновой протеазой, он расщепляет и деактивирует отрицательные регуляторы передачи сигнала NF- κ B, такие как RelB, A20 или CYLD. См. Rosebeck et al., Science, 2011, 331, 468-472.

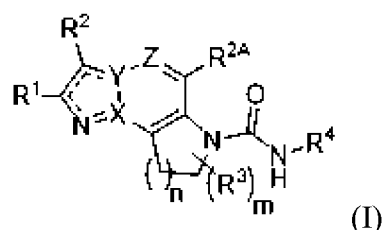
Протеазная активность MALT1 стала потенциальной терапевтической мишенью, в частности, в тех случаях, в которых, как полагают, NF- κ B и родственные пути играют значительную роль. Диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы из активированных В-клеток (ABC-DLBCL) представляют собой агрессивные лимфомы, которые часто характеризуются гиперактивацией NF- κ B, и было показано, что ингибирование протеазы MALT1 может значительно подавлять рост и способствовать апоптозу клеток крайне агрессивных DLBCL типа ABC. См. Ferch U, et al., J Exp Med 2009, 206, 2313-2320; также см. Hailfinger S, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106, 19946-19951.

Известные пептидные субстраты MALT1 или слитого белка API2-MALT1 включают A20, CYLD, BCL10, RelB, релгазу-1, роквин-1, NIK и LIMA 1a. См. Rebeaud et al., Nat Immunol 2008, 9, 272-281; также см. Coornaert et al., Nat Immunol 2008, 9, 263-271; Staal et al., EMBO J 2011, 30, 1742-1752; Hailfinger et al., PNAS 2011, 108, 14596-14601; Jeltsch et al., Nat Immunol 2014, 15, 1079-1089; Uehata et al., Cell 2013, 153, 1036-1049; Nie et al., Nat Commun 2015, 6, 5908; и Baens et al., PLoS ONE 2014, 9, e103774. Один из общих профилей субстратов MALT1 описан в Kasperkiewicz, et al. Scientific Reports 8.1 (2018): 1-10.

Кроме того, при ABC-DLBCL было выявлено несколько хромосомных транслокаций, которые приводят к образованию конститутивно активного MALT1, и идентификация слитого белка MALT1, API2-MALT1/IgH-MALT1, который приводит к активации NF-κB независимо от предшествующей стимуляции, еще сильнее подчеркивает значимость указанного белка при раке и разных заболеваниях. См. Farinha et al., J Clinical Oncology 2005, 23, 6370-6378. Кроме того, было показано, что MALT1 задействован при нескольких разных типах рака, например, гематологических злокачественных образованиях, таких как мантийноклеточная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), и солидных опухолях, таких как аденокарцинома легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы и глиобластома. См. Jiang et al., Cancer Research 2011, 71, 2183-2192; также см. Pan et al., Mol Cancer Res 2016, 14, 93-102, Penas et al., Blood 2010, 115, 2214-2219, и J Cell Mol Med. 2020 Jul;24(13):7550-7562. MALT1, являясь иммуномодулирующим белком, также задействован во врожденном и адаптивном иммунитете и может влиять на некоторые воспалительные нарушения, например, псориаз, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, язвенный колит и разные типы аллергических нарушений, вызванных хроническим воспалением. См. Afofina et al., FEBS Journal 2015, DOI: 10.1111/febs.13325; также см. Lowes et al., Ann Review Immunology 2014, 32, 227-255; Jabara et al., J Allergy Clin Immunology 2013, 132, 151-158; Streubel et al., Clin Cancer Research 2004, 10, 476-480; и Liu et al., Oncotarget 2016, 1-14. Полученные недавно результаты также подтверждают важность MALT1 для контролирования функции регуляторных Т-клеток (Treg) и гомеостаза. На момент подачи заявки проводились исследования для подтверждения потенциала ингибиторов MALT1 при лечении пациентов с солидными опухолями при их применении по отдельности или в комбинации с механизмами иммунных контрольных точек. Тем не менее, на момент подачи заявки не было ингибиторов MALT1, одобренных для терапевтического применения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Соответственно, в настоящем документе предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где X, Y, Z, n, R¹, R², R³, m, R⁴, R⁵, R⁶,

R^A , R^B , R^C , R^D , R^E и R^F такие, как определено в настоящем документе.

Также в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Также предложены способы лечения рака, связанного с путем комплекса CBM, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие:

- (a) идентификацию рака в качестве рака, связанного с путем комплекса CBM; и
- (b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие:

введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе, субъекту, у которого выявлен рак, связанный с путем комплекса CBM.

Также предложены способы лечения рака, связанного с MALT1, у субъекта, включающие введение субъекту, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с MALT1, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие:

- (a) определение того, что рак связан с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них; и
- (b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы подавления метастазов у субъекта, страдающего от рака, нуждающегося в указанном лечении, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса СВМ, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающие:

(a) идентификацию рака в качестве заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса СВМ; и

(b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающие:

введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе, субъекту, у которого выявлено заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса СВМ.

Также предложены способы лечения аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающие введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано аутоиммунное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающие введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано аутоиммунное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающие:

(a) определение того, что аутоиммунное нарушение связано с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них; и

(b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающие введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе, субъекту, у которого определено наличие аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1.

Также предложены способы лечения воспалительного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения воспалительного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающие введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано воспалительное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения воспалительного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающие введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано воспалительное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения воспалительного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающие:

(a) определение того, что воспалительное нарушение связано с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них; и

(b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

Также предложены способы лечения воспалительного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающие введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе, субъекту, у которого определено наличие воспалительного нарушения, связанного с MALT1.

Также предложены способы ингибирования активности пути комплекса CBM в клетке млекопитающего, включающие приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

Также предложены способы ингибирования протеазной активности MALT1 в клетке млекопитающего, включающие приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

Также предложено применение соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей для лечения заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса CBM.

Также предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли для применения для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса CBM.

Также предложены способы лечения индивидуума, страдающего от рака, связанного

с MALT1, которые включают введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли до, во время или после введения другого(-их) противоракового(-ых) лекарственного(-ых) средства(-ств) (например, первого ингибитора MALT1 или другого ингибитора MALT1).

В настоящем документе также предложен способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем документе также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, полученное способом получения соединения, таким как определено в настоящем документе.

Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины в настоящем документе имеют значения, общепринятые специалистами обычной квалификации в области техники, к которое принадлежит настоящее изобретение. Способы и материалы описаны в настоящем документе для применения в настоящем изобретении; также можно применять и другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры приведены исключительно в качестве иллюстрации и не являются ограничивающими. Содержание всех публикаций, патентных заявок, патентов, последовательностей, номеров доступа в базах данных и других документов, упомянутых в настоящем документе, включено во всей полноте посредством ссылок. В случае противоречий предпочтение отдается настоящему описанию, включая определения.

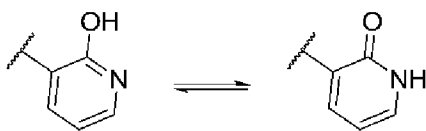
Другие отличительные признаки и преимущества изобретения станут понятными из последующего подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Термин «соединение» в настоящем документе включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и обогащенные одним из изотопов варианты изображенных структур. Предполагается, что соединения, идентифицированные в настоящем документе при помощи названия или структуры в качестве одной конкретной таутомерной формы, включают другие таутомерные формы, если конкретно не указано иное.

Термин «таутомер» в настоящем документе относится к соединениям, структуры которых заметно различаются с точки зрения расположения атомов, но которые существуют в быстро и легко достижимом равновесии, и следует понимать, что соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть изображены в виде разных таутомеров, и если соединения имеют таутомерные формы, то предполагается, что все таутомерные формы включены в объем изобретения, и обозначение соединений при помощи названия не исключает какой-либо таутомер. Далее приведен пример включенных таутомерных форм:



Следует понимать, что определенные соединения, предложенные в настоящем документе, могут содержать один или более центров асимметрии и, таким образом, могут быть получены и выделены в виде смеси изомеров, такой как рацемическая смесь, или в энантиомерно чистой форме.

Термин «галоген» относится к одному из галогенов 17-й группы периодической таблицы. В частности, термин относится к фтору, хлору, бром и йоду. Предпочтительно, термин относится к фтору или хлору.

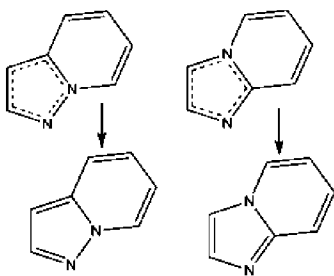
Термин «C1-C6 алкил» относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, к метилу, этилу, н-пропилу, изопропилу, н-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу и н-гексилу. Аналогично, C1-C3 алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую 1, 2 или 3 атома углерода.

Термин «C1-C6 галогеналкил» относится к углеводородной цепи, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае, например, из фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может находиться при любом положении углеводородной цепи. Аналогично, C1-C3 галогеналкильная группа представляет собой линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую 1, 2 или 3 атома углерода, замещенную по меньшей мере одним атомом галогена. Например, C1-C3 галогеналкил может относиться к хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлорэтилу, например, 1-хлорэтилу и 2-хлорэтилу, трихлорэтилу, например, 1,2,2-трихлорэтилу, 2,2,2-трихлорэтилу, фторэтилу, например, 1-фторэтилу и 2-фторэтилу, трифторэтилу, например, 1,2,2-трифторэтилу и 2,2,2-трифторэтилу, хлорпропилу, трихлорпропилу, фторпропилу, трифторпропилу.

Термин «C1-C6 алкокси» относится к C1-C6 алкильной группе, которая присоединена к молекуле через атом кислорода. Указанный термин включает фрагменты, в которых алкильная часть может быть линейной или разветвленной, такие как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси и н-гексокси.

Термин «C1-C6 галогеналкокси» относится к C1-C6 алкильной группе, которая присоединена к молекуле через атом кислорода, в которой по меньшей мере один атом водорода в алкильной группе заменен на галоген. Указанный термин включает фрагменты, в которых алкильная часть может быть линейной или разветвленной, такие как фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или трифторпропокси.

 представляет собой простую или двойную связь, разрешенную правилом валентности. Например,



В настоящем документе термин «циано» относится к радикалу $-\text{CN}$.

В настоящем документе термин «гидроксил» относится к радикалу $-\text{OH}$.

В настоящем документе термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$.

В настоящем документе термин «арил» относится к 6-10-членной состоящей только из атомов углерода моно- или бициклической группе, в которой по меньшей мере одно из колец в системе является ароматическим. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил. В бициклических системах колец, в которых только одно из колец является ароматическим, неароматическое кольцо может представлять собой циклоалкильную группу, такую как определено в настоящем документе.

В настоящем документе термин «гетероарил» относится к 5-10-членной моно- или бициклической группе, в которой по меньшей мере одно из колец в системе является ароматическим; при этом один или более атомов углерода по меньшей мере в одном кольце в системе заменен(-ы) на гетероатом, независимо выбранный из N, O и S. Гетероарильные группы включают кольца, в которых окислены одна или более групп, такие как пиридоновый фрагмент. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридин, пиримидин, пиррол, имидазол и индол. В бициклических системах колец, в которых только одно из колец является ароматическим, неароматическое кольцо может представлять собой циклоалкильную или гетероциклильную группу, такую как определено в настоящем документе.

В настоящем документе термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3-10-членной моно- или бициклической углеводородной группе; причем бициклические системы включают конденсированные, спиро- (необязательно называемые «спироциклоалкильными» группами) и мостиковые системы колец. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклогексил, спиро[2.3]гексил и бицикло[1.1.1]пентил.

Термин «гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3-12-членной углеводородной моноциклической или бициклической системе колец, которая не является ароматической, содержащей по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S. Бициклические гетероциклильные группы включают конденсированные, спиро- (необязательно называемые «спирогетероциклильными» группами) и мостиковые системы колец. Гетероциклильная система колец может включать оксо-заместитель при одном или более атомах C, N или S, являющихся членами кольца.

Гетероциклическая группа может быть обозначена, например, как «5-10-членная гетероциклическая группа», которая представляет собой систему колец, содержащую 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Например, может присутствовать 1, 2 или 3 гетероатома, необязательно, 1 или 2. Гетероциклическая группа может быть связана с остатком молекулы через любой атом углерода или гетероатом, такой как азот. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются указанными, пиперидинил, пиперазинил, морфолино, тетрагидропиранил, азетидинил, оксетанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, пирролидин-2-он, сульфолан, S, S-диоксид изотиазолина и декагидронафталинил.

В настоящем документе термин «геминальный» относится к атомам- или группам-заместителям, присоединенным к одному атому в молекуле.

В настоящем документе термин «вицинальный» относится к атомам- или группам-заместителям, присоединенным к соседним атомам в молекуле. Относительная стереохимия атомов- или групп-заместителей может представлять собой *цис*-, *транс*-, быть неопределенной или неразрешенной.

В настоящем документе термин «оксо» относится к группе «=O», присоединенной к атому углерода.

В настоящем документе символ $\sim$ обозначает место присоединения атома или фрагмента к указанному атому или группе в остатке молекулы.

Следует понимать, что кольцо в соединениях формулы (I), содержащее атомы X, Y и Z, не содержит более двух соседних атомов азота.

Соединения формулы (I) включают их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, соединения формулы (I) также включают другие соли указанных соединений, которые не обязательно являются фармацевтически приемлемыми солями и которые могут являться подходящими промежуточными соединениями для получения и/или очистки соединений формулы (I) и/или для разделения энантиомеров соединений формулы (I). Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) включают соли трифторуксусной кислоты и гидрохлоридные соли.

Кроме того, следует понимать, что соединения формулы (I) или их соли могут быть выделены в виде сольватов, и, соответственно, любой указанный сольват включен в объем настоящего изобретения. Например, соединения формулы (I) и их соли могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах совместно с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.д.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) включают соединения согласно примерам 1-211 и их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) включают соединения согласно примерам 1-211 и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах реализации соединения согласно примерам 1-211 имеют форму свободного основания. В некоторых вариантах реализации соединения согласно примерам 1-211 имеют форму фармацевтически приемлемых солей.

Термин «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что соединение или его соль, или содержащая его композиция химически и/или токсикологически совместимо с другими ингредиентами, входящими в состав, и/или с субъектом, которого лечат.

Защитные группы могут представлять собой временный заместитель, который защищает потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Выбор конкретной применяемой защитной группы находится в компетенции специалиста в данной области техники. Выбор защитной группы может определяться рядом факторов, включая, но не ограничиваясь указанными, защищаемую функциональную группу, другие функциональные группы, присутствующие в молекуле, условия реакции на каждой стадии последовательности синтеза, другие защитные группы, присутствующие в молекуле, стойкость функциональной группы к условиям, требуемым для удаления защитной группы, и условия реакции для термического разложения соединений, предложенных в настоящем документе. Был создан обзор области химии защитных групп (Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. доп. изд. Wiley: New York, 1991).

Защитная группа для атома азота может представлять собой любой временный заместитель, который защищает амино-фрагмент от нежелательных химических превращений. Примеры фрагментов, образующихся при связывании указанных защитных групп с амином, включают, но не ограничиваются указанными, аллиламин, бензиламин (например, бензиламин, *n*-метоксибензиламин, 2,4-диметоксибензиламин и тритиламин), ацетиламид, трихлорацетиламид, трифторацетиламид, пент-4-енамид, фталимиды, карбаматы (например, метилкарбамат, *трет*-бутилкарбамат, бензилкарбамат, аллилкарбаматы, 2,2,2-трихлорэтилкарбамат и 9-флуоренилметилкарбамат), имины и сульфонамиды (например, бензолсульфонамид, *n*-толуолсульфонамид и *n*-нитробензолсульфонамид).

Защитная группа для атома кислорода может представлять собой любой временный заместитель, который защищает гидроксильный фрагмент от нежелательных химических превращений. Примеры фрагментов, образующихся при связывании указанных защитных групп с гидроксилом, включают, но не ограничиваются указанными, сложные эфиры (например, ацетил, *трет*-бутилкарбонил и бензоил), бензил (например, бензил, *p*-метоксибензил и 2,4-диметоксибензил, и тритил), карбонаты (например, метилкарбонат, аллилкарбонат, 2,2,2-трихлорэтилкарбонат и бензилкарбонат), кетали и ацетали, и простые эфиры.

Соединения, предложенные в настоящем документе, также могут содержать отличные от встречающихся в природе количества изотопов одного или более атомов, которые составляют указанные соединения. То есть, атом, в частности, упомянутый в отношении соединения согласно формуле (I), содержит все изотопы и смеси изотопов данного атома, как встречающиеся в природе, так и полученные синтетически, либо в количестве, встречающемся в природе, либо в форме, обогащенной одним из изотопов. Например, следует понимать, что при упоминании атома водорода он относится к ^1H , ^2H , ^3H или их смесям; при упоминании атома углерода он относится к ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C или их

смесям; при упоминании атома азота он относится к ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N или их смесям; при упоминании атома кислорода он относится к ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O или их смесям; и при упоминании атома фтора он относится к ^{18}F , ^{19}F или их смесям; если явным образом не отмечено иное. Например, в дейтероалкильных и дейтероалкоксигруппах один или более атомов водорода специально заменены на дейтерий (^2H). Так как некоторые из вышеупомянутых изотопов являются радиоактивными, соединения, предложенные в настоящем документе, также включают соединения, содержащие один или более изотопов одного или более атомов и их смеси, включая радиоактивные соединения, в которых один или более нерадиоактивных атомов заменены на один из его радиоактивных изотопов, присутствующих в повышенном количестве. Соединения, меченные радиоактивным изотопом, можно применять в качестве терапевтических агентов, например противораковых терапевтических агентов, аналитических реагентов, например реагентов для исследований, и диагностических агентов, например агентов для визуализации *in vivo*. Предполагается, что все изотопные варианты соединений, предложенных в настоящем документе, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Для иллюстративных задач в настоящем документе предложены общие способы получения соединений, а также ключевые промежуточные соединения. Более подробное описание отдельных реакционных стадий см. ниже в разделе примеров. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для синтеза предложенных соединений можно применять и другие способы синтеза. Несмотря на то, что конкретные исходные вещества и реагенты изображены на схемах и обсуждаются далее, может быть легко произведена замена на другие исходные вещества и реагенты для получения ряда производных и/или реакционных условий. Кроме того, многие соединения, полученные способами, описанными далее, могут быть дополнительно модифицированы с учетом настоящего изобретения с применением традиционных химических способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Способность отдельных соединений действовать в качестве ингибиторов MALT1 может быть продемонстрирована при помощи биологических исследований, описанных в настоящем документе. Значения IC_{50} показаны в таблице А.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения заболеваний и нарушений, которые поддаются лечению ингибитором MALT1, таких как раковые заболевания, связанные с MALT1, включая гематологические раковые заболевания и солидные опухоли, аутоиммунные нарушения, связанные с MALT1, и воспалительные нарушения, связанные с MALT1.

В настоящем документе термины «лечить» или «лечение» относятся к мерам терапевтической или паллиативной помощи. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются указанными, облегчение, полное или частичное, симптомов, связанных с заболеванием или нарушением, или состоянием, снижение степени тяжести заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения)

болезненного состояния, задержку или замедление прогрессирования заболевания, ослабление или облегчение болезненного состояния (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (как частичную, так и полную), которые могут или не могут поддаваться обнаружению. «Лечение» также может обозначать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в отсутствие лечения.

В настоящем документе термин «субъект» относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как человек. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект отмечает и/или ощущает по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, которое лечат и/или предотвращают.

Термин «субъект детского возраста» в настоящем документе относится к субъекту младше 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «детский возраст» может быть дополнительно разделен на разные подпопуляции, включая: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, исключая его)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15e изд. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21e изд. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2e изд. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта детского возраста составляет от дня рождения до первых 28 дней, от 29 дней до менее чем двух лет, от двух лет до менее чем 12 лет или от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, исключая его). В некоторых вариантах реализации возраст субъекта детского возраста составляет от дня рождения до первых 28 дней, от 29 дней до менее чем 1 года, от одного месяца до менее чем четырех месяцев, от трех месяцев до менее чем семи месяцев, от шести месяцев до менее чем 1 года, от 1 года до менее чем 2 лет, от 2 лет до менее чем 3 лет, от 3 лет до менее чем 5 лет, от 5 лет до менее чем 10 лет, от 6 лет до менее чем 13 лет, от 10 лет до менее чем 15 лет или от 15 лет до менее чем 22 лет.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли подходят для предотвращения заболеваний и нарушений, таких как определено в настоящем документе (например, аутоиммунных нарушений, воспалительных нарушений и рака). Термин «предотвращение» в настоящем документе обозначает предотвращение возникновения, рецидива или распространения, полное или частичное, заболевания или состояния, такого как описано в настоящем документе, или его симптома.

Термин «регулирующий орган» относится к государственному органу, который одобряет медицинское применение фармацевтических агентов в данной стране. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Передача сигналов по пути NF-κB задействована при многих формах рака. См.,

например, Staudt, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 2.6 (2010): a000109, Xia, et al. Cancer Immunol. Res. 2.9 (2014): 823-830, Xia, et al. OncoTargets and Therapy 11 (2018): 2063. NF- κ B представляет собой семейство факторов транскрипции, включающее p50, p52, p65 (RelA), RelB и c-Rel, которые могут связывать энхансерный элемент κ B в виде разных гомо- и гетеродимеров для индукции транскрипции ряда генов. После активации определенных рецепторов на клеточной поверхности (например, CD28, BCR, HER1 (также называемого EGFR (рецептором эпидермального фактора роста) и ERBB1) или HER2 (также называемого HER2/neu или ERBB2)) образуется комплекс CBM посредством фосфорилирования белка CARD или CARMA, вероятно под действием протеинкиназы C (например, протеинкиназы C-бета или протеинкиназы C-тета) и рекрутирования комплекса BCL10-MALT1. См., например, Xia, et al. OncoTargets and Therapy 11 (2018): 2063, Shi, and Sun. Mol. Immunol. 68.2 (2015): 546-557, Xia, et al. Cancer Immunol. Res. 2.9 (2014): 823-830, и Pan, Mol. Cancer Res. 14.1 (2016): 93-102.

Как отмечалось выше в настоящем документе, комплекс CBM может функционировать в качестве каркасного белка при активации пути NF- κ B. После образования комплекс CBM может активировать комплекс ИКК (например, ИКК γ (также называемый NEMO), ИКК α и ИКК β), вероятно путем убиквитинирования (например, убиквитинирования после связывания с K63) MALT1, что приводит к рекрутированию, убиквитинированию (например, убиквитинированию после связывания с K63) и разрушению ИКК γ , тем самым высвобождаются ИКК α и ИКК β , которые фосфорилируют И κ B, в результате чего происходит убиквитинирование (например, убиквитинирование после связывания с K48) и разрушение И κ B, после которого высвобождаются факторы транскрипции NF- κ B (как правило, подтипа NF- κ B1: p50-RelA и p50-cRel) в ядро. Указанный каскад вероятно опосредуется убиквитинлигазой TRAF6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TNFR)). Комплекс CBM может также влиять на передачу сигналов NF- κ B через дополнительные белковые комплексы, такие как TAB1/2-TAK и комплекс сборки линейной цепи убиквитина (LUBAC). См., например, Israël, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 2.3 (2010): a000158, Xia, et al. OncoTargets and Therapy 11 (2018): 2063, Juillard, Front. Immunol. 9 (2018): 1927. MALT1 также может активировать путь JNK (также называемый путем JNK/AP-1), хотя изучению этой области уделялось меньше внимания. См., например, Juillard, Front. Immunol. 9 (2018): 1927, и Wang, et al., Oncogenesis 6.7 (2017): e365-e365.

Кроме того, MALT1 обладает активностью цистеиновой протеазы. Неограничивающие примеры субстратов MALT1 дикого типа включают BCL10, A20, CYLD, RelB, регназу 1, роквин-1 и HOIL1. Кроме того, также было показано, что слитый белок API2-MALT1 (также называемый cIAP2; аминоконец ингибитора белка 2 апоптоза) расщепляет NIK и LIMA1 α . Как полагают, расщепление BCL10 под действием MALT1 приводит к не зависящей от BCL10 активации NF- κ B. Благодаря расщеплению A20 (белок 3, индуцированный ФНО-альфа) MALT1 может снижать отрицательную регуляцию пути NF- κ B, так как A20 представляет собой деубиквитинирующий фермент, который

предположительно снижает убиквитинирование MALT1 и, таким образом, рекрутирование и активацию комплекса ИКК. CYLD (деубиквитиная лизина 63 CYLD) представляет собой деубиквитирующий фермент, и, как полагают, благодаря расщеплению указанного фермента MALT1 усиливает передачу сигнала по пути NF-κB и/или пути JNK. Расщепление RelB, как правило, приводит к ослаблению отрицательной регуляции пути NF-κB, так как RelB образует транскрипционно неактивные комплексы с RelA и c-Rel. Как полагают, расщепление HOIL1 (также называемого RBCK1) ослабляет отрицательную регуляцию NF-κB, так как предположительно HOIL1 снижает линейное убиквитинирование. MALT1 также может аутопроцессироваться, что способствует передаче сигнала по пути NF-κB посредством не изученного до конца механизма. Благодаря расщеплению NIK (NF-κB-индуцирующая киназа) протеаза API2-MALT1 вырабатывает C-концевой фрагмент NIK, который устойчив к разложению протеасомой, и тем самым повышает неканоническую передачу сигнала NF-κB. Благодаря расщеплению LIMA1α (белок 1 с доменом LIM, связывающий актин) свойства подавления опухоли данным белком снижаются, и, как полагают, оставшийся фрагмент обладает онкогенными свойствами и усиливает пролиферацию клеток, образование колоний и клеточную адгезию. Как полагают, расщепление регназы 1 (регуляторная РНКаза 1, также называемая MCP1P-1 или Zc3h12a) и роквина-1 (также называемого RC3H1) приводит к стабилизации мРНК, включая мРНК цитокинов, хемокинов и костимуляторных белков, таких как ICOS, OX40 и ФНО. Указанная активность может не зависеть от активности MALT1 в путях NF-κB и JNK. См., например, Afonina, et al. *FEBS J.* 282.17 (2015): 3286-3297 Klein et al. *Nat. Comm.* 6.1 (2015): 1-17, Baens, et al. *PloS one* 9.8 (2014): e103774, и Juilland, *Front. Immunol.* 9 (2018): 1927. MALT1 также участвует в онкогенной передаче сигнала BCR в восприимчивых к ибрутинибу клеточных линиях и образцах биопсии, координируемой мультибелковым суперкомплексом, образованным MYD88, TLR9 и BCR (далее называемым суперкомплексом My-T-BCR). Суперкомплекс My-T-BCR локализуется совместно с mTOR на эндозомомах, в которых он управляет передачей способствующих выживанию сигналов NF-κB и mTOR. См. Phelan et al., *Nature* 2018 Aug;560(7718):387-391.

Соответственно, ингибирование MALT1 может обеспечивать благоприятное действие при множестве типов нарушений, связанных с нарушенной передачей сигнала по пути NF-κB или пути JNK. Например, ингибирование MALT1 может уменьшать поток по путям NF-κB или JNK, определяемый одним или более из:

(1) Инактивированный ген-супрессор опухоли. Неограничивающие примеры генов-супрессоров опухолей, которые могут быть инактивированы, включают BRCA1 и p53 (например, p53 H61L или I123T). См., например, Sau, et al. *Cell Stem Cell* 19.1 (2016): 52-65, Xia, et al. *Cancer Immunol. Res.* 2.9 (2014): 823-830, Johansson, et al. *Oncotarget* 7.38 (2016): 62627.

(2) Рецептор клеточной поверхности с нарушенной регуляцией. Неограничивающие примеры рецепторов клеточной поверхности включают HER1 и HER2. См., например, Xia, et al. *Cancer Immunol. Res.* 2.9 (2014): 823-830, и Pan, *Mol. Cancer Res.* 14.1 (2016): 93-102.

(3) Нарушение регуляции одного или более компонентов комплекса CBM. Неограничивающие примеры компонентов комплекса CBM включают MALT1, CARD11, CARD14, CARD10, CARD9 и BCL10.

(4) Нарушение регуляции одного или более субстратов протеазы MALT1 (например, протеазы MALT1 дикого типа или протеазы MALT1 с нарушенной регуляцией). Неограничивающие примеры субстратов протеазы MALT1 включают BCL10, A20, CYLD, RelB, регназу 1, роквин-1, HOIL1, NIK и LIMA1 α .

(5) Нарушение регуляции одного или более компонентов пути NF- κ B после комплекса CBM. Неограничивающие примеры компонентов пути NF- κ B после комплекса CBM включают TRAF6, IKK α , IKK β , IKK γ (также называемый NEMO), I κ B α , p50, p52, p65 (RelA), RelB и c-Rel.

(6) Нарушение регуляции одного или более компонентов пути JNK после комплекса CBM. Неограничивающие примеры компонентов пути JNK после комплекса CBM включают JNK1 (митоген-активируемая протеинкиназа 8), JNK2 (митоген-активируемая протеинкиназа 9), JNK3 (митоген-активируемая протеинкиназа 10) или фактор транскрипции AP-1 (например, гетеродимер любого из семейств c-Fos, c-Jun, ATF или JDP).

(7) Нарушение регуляции одного или более слитых белков, вызванное хромосомной транслокацией гена MALT1. Неограничивающий пример включает слитый белок cIAP-MALT1.

(8) Нарушение регуляции одного или более компонентов суперкомплекса My-T-BCR. Неограничивающие примеры компонентов суперкомплекса My-T-BCR включают MYD88, TLR9 и mTOR.

Термин «путь комплекса CBM» в настоящем документе включает гены, транскрипты и белки в сигнальном пути, включающем CBM. Например, многие аспекты пути NF- κ B являются частью пути комплекса CBM. Путь комплекса CBM может включать, например, рецепторы клеточной поверхности (например, CD28, BCR, HER1 и HER2), передатчик сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM (например, протеинкиназа C-бета или протеинкиназа C-тета), компонент комплекса CBM (например, MALT1, CARD11, CARD14, CARD10, CARD9 или BCL10), субстраты протеазы MALT1 (например, BCL10, A20, CYLD, RelB, регназа 1, роквин-1, HOIL1, NIK и LIMA1 α), компонент пути NF- κ B после комплекса CBM (например, TAK1, TRAF6, TAB1, TAB2, TAB3, MKK7, IKK α , IKK β , IKK γ , I κ B α , p50, p65 (RelA) или c-Rel), компонент пути JNK после комплекса CBM (например, JNK1, JNK2, JNK3 или фактор транскрипции AP-1) или компоненты суперкомплекса My-T-BCR (например, MYD88, TLR9 или mTOR).

В настоящем документе термин «заболевание или нарушение, связанное с комплексом CBM» относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена в пути комплекса CBM, белка в пути комплекса CBM или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена в пути комплекса CBM, белка в пути комплекса CBM или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в

настоящем документе). Неограничивающие примеры заболеваний или нарушений, связанных с путем комплекса CBM, включают, например, связанные с CBM первичные иммунодефицитные заболевания, аутоиммунные нарушения, рассеянный склероз, колит, псориаз и рак. См., например, McGuire, et al. *J. Neuroinflamm.* 11.1 (2014): 1-12, Lu, et al., *Front. Immunol.* 9 (2018): 2078, Jaworski, et al., *EMBO J.* 33.23 (2014): 2765-2781. Неограничивающие примеры заболеваний или нарушений, связанных с путем комплекса CBM, включают заболевания или нарушения, связанные с MALT1, такие как раковые заболевания, связанные с MALT1, аутоиммунные нарушения, связанные с MALT1, и воспалительные нарушения, связанные с MALT1.

Термин «аутоиммунное нарушение, связанное с путем комплекса CBM» в настоящем документе относится к аутоиммунным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена в пути комплекса CBM, белка в пути комплекса CBM или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена в пути комплекса CBM, белка в пути комплекса CBM или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры аутоиммунных нарушений, связанных с путем комплекса CBM, описаны в настоящем документе.

Термин «воспалительное нарушение, связанное с путем комплекса CBM» в настоящем документе относится к воспалительным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена в пути комплекса CBM, белка в пути комплекса CBM или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена в пути комплекса CBM, белка в пути комплекса CBM или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры воспалительных нарушений, связанных с путем комплекса CBM, описаны в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM представляет собой рак, связанный с путем комплекса CBM, такой как рак, связанный с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM (например, рак, связанный с CD28, рак, связанный с BCR, рак, связанный с HER1, или рак, связанный с HER2), рак, связанный с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM (например, рак, связанный с протеинкиназой C-бета (PKC β), или рак, связанный с протеинкиназой C-тета (PKC θ)), рак, связанный с компонентом комплекса CBM (например, рак, связанный с MALT1, рак, связанный с CARD11, рак, связанный с CARD14, рак, связанный с CARD10, рак, связанный с CARD9, или рак, связанный с BCL10), рак, связанный с субстратом протеазы MALT1 (например, рак, связанный с BCL10, рак, связанный с A20, рак, связанный с CYLD, рак, связанный с RelB, рак, связанный с регназой 1, рак, связанный с роквином-1, рак, связанный с HOIL1, рак, связанный с NIK, или рак, связанный с LIMA1 α), рак, связанный с компонентом пути NF- κ B после комплекса CBM (например, рак, связанный с TAK1, рак, связанный с TRAF6, рак, связанный с TAB1, рак, связанный с TAB2, рак, связанный с TAB3, рак, связанный с MKK7, рак, связанный с IKK α ,

рак, связанный с IKK β , рак, связанный с IKK γ , рак, связанный с I κ B α , рак, связанный с p50, рак, связанный с p65 (RelA), или рак, связанный с c-Rel), рак, связанный с компонентом пути JNK после комплекса CBM (например, рак, связанный с JNK1, рак, связанный с JNK2, рак, связанный с JNK3, или рак, связанный с фактором транскрипции AP-1), рак, связанный с MYD88, или их комбинацию.

Термин «рак, связанный с путем комплекса CBM» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена в пути комплекса CBM, белка в пути комплекса CBM или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена в пути комплекса CBM, белка в пути комплекса CBM или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе) (например, после постановки диагноза или развития устойчивости к предшествующим курсам терапии). Неограничивающие примеры рака, связанного с путем комплекса CBM, описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с путем CBM, может представлять собой рак, связанный с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM (например, рак, связанный с CD28, рак, связанный с BCR, рак, связанный с HER1, или рак, связанный с HER2), рак, связанный с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM (например, рак, связанный с протеинкиназой C-бета (PKC β), или рак, связанный с протеинкиназой C-тета (PKC θ), рак, связанный с компонентом комплекса CBM (например, рак, связанный с MALT1, рак, связанный с CARD11, рак, связанный с CARD14, рак, связанный с CARD10, рак, связанный с CARD9, или рак, связанный с BCL10), рак, связанный с субстратом протеазы MALT1 (например, рак, связанный с BCL10, рак, связанный с A20, рак, связанный с CYLD, рак, связанный с RelB, рак, связанный с регназой 1, рак, связанный с роквином-1, рак, связанный с HOIL1, рак, связанный с NIK, или рак, связанный с LIMA1 α), рак, связанный с компонентом пути NF- κ B после комплекса CBM (например, рак, связанный с TAK1, рак, связанный с TRAF6, рак, связанный с TAB1, рак, связанный с TAB2, рак, связанный с TAB3, рак, связанный с MKK7, рак, связанный с IKK α , рак, связанный с IKK β , рак, связанный с IKK γ , рак, связанный с I κ B α , рак, связанный с p50, рак, связанный с p65 (RelA), или рак, связанный с c-Rel), рак, связанный с компонентом пути JNK после комплекса CBM (например, рак, связанный с JNK1, рак, связанный с JNK2, рак, связанный с JNK3, или рак, связанный с фактором транскрипции AP-1), или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции может представлять собой нарушение регуляции, которое приводит к нарушенной активации гена, белка или экспрессии или активности, или уровня любого из них. Активация может происходить посредством любого надлежащего механизма, включая, но не ограничиваясь указанными, амплификацию гена, активирующую мутацию, активирующую транслокацию, транскрипционную активацию, эпигенетическое изменение и/или повышенную экспрессию белкового продукта онкогена. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции может представлять собой нарушение регуляции, которое приводит к

нарушенной инактивации гена, белка или экспрессии или активности, или уровня любого из них. Инактивация может происходить посредством любого надлежащего механизма, включая, но не ограничиваясь указанными, делецию гена, инактивирующую мутацию, инактивирующую транслокацию, транскрипционный сайленсинг, эпигенетическое изменение и разрушение мРНК и/или белковых продуктов гена. Как правило, в настоящем документе нарушение регуляции, как активация, так и инактивация, представляет собой нарушение регуляции, которое приводит к усилению передачи сигнала по сигнальным путям NF-κB или JNK.

Термин «дикий тип» описывает нуклеиновую кислоту (например, ген MALT1 или мРНК MALT1) или белок (например, белок MALT1), присутствующий у субъекта, у которого отсутствует заболевание или нарушение, связанное с нуклеиновой кислотой или белком (например, с геном MALT1, мРНК MALT1 или белком MALT1) (и у которого также необязательно отсутствует повышенный риск развития заболевания или нарушения, связанного с нуклеиновой кислотой или белком, и/или не подозревается наличие заболевания или нарушения, связанного с геном или белком), или присутствующий в клетке или ткани субъекта, у которого отсутствует заболевание или нарушение, связанное с геном или белком (например, рак, аутоиммунное нарушение, воспалительное нарушение, связанный(-ое) с MALT1) (и у которого также необязательно отсутствует повышенный риск развития заболевания или нарушения, связанного с нуклеиновой кислотой или белком, и/или не подозревается наличие заболевания или нарушения, связанного с нуклеиновой кислотой или белком).

В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлен или диагностирован рак с нарушением регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (рак, связанный с путем комплекса CBM) (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых вариантах реализации субъект страдает от рака, устойчивого к одному или более предшествующим курсам терапии. В некоторых вариантах реализации субъект страдает от опухоли, которая имеет положительный статус нарушения регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). Субъект может представлять собой субъекта, который страдает от опухоли(-ей), которая(-ые) имеет(-ют) положительный статус нарушения регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (например, положительный статус которой определен с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). Субъект может представлять собой субъекта, у которого

при опухоли имеется нарушение регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или их экспрессии или активности, или уровня (например, если опухоль выявлена как таковая с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора или исследования). В некоторых вариантах реализации субъект страдает от опухоли, устойчивой к одному или более предшествующим курсам терапии. В некоторых вариантах реализации у субъекта подозревают рак, связанный с путем комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации субъект страдает от опухоли, которая предположительно устойчива к одному или более предшествующим курсам терапии. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется медицинская карта, в которой указано, что субъект страдает от опухоли, при которой происходит нарушение регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (и необязательно в медицинской карте указано, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта детского возраста. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется медицинская карта, в которой указано, что субъект страдает от опухоли, устойчивой к одному или более предшествующим курсам терапии. В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлен или диагностирован рак, который при определении на основании гистологической оценки, связан с нарушением регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (рак, связанный с путем комплекса CBM).

В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлено или диагностировано аутоиммунное нарушение с нарушением регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (аутоиммунное нарушение, связанное с путем комплекса CBM) (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых вариантах реализации субъект страдает от опухоли, которая имеет положительный статус нарушения регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых вариантах реализации у субъекта подозревают аутоиммунное нарушение, связанное с путем комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется медицинская карта, в которой указано, что субъект страдает от опухоли, при которой происходит нарушение регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или

активности, или уровня любого из них (и необязательно в медицинской карте указано, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта детского возраста. В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлено или диагностировано аутоиммунное нарушение, которое при определении на основании гистологической оценки, связано с нарушением регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (аутоиммунное нарушение, связанное с путем комплекса CBM).

В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлено или диагностировано воспалительное нарушение с нарушением регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (воспалительное нарушение, связанное с путем комплекса CBM) (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых вариантах реализации субъект страдает от опухоли, которая имеет положительный статус нарушения регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых вариантах реализации у субъекта подозревают воспалительное нарушение, связанное с путем комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется медицинская карта, в которой указано, что субъект страдает от опухоли, при которой происходит нарушение регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (и необязательно в медицинской карте указано, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта детского возраста. В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлено или диагностировано воспалительное нарушение, которое при определении на основании гистологической оценки, связано с нарушением регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM (например, гена MALT1), белка, связанного с путем комплекса CBM (например, белка MALT1), или экспрессии или активности, или уровня любого из них (воспалительное нарушение, связанное с путем комплекса CBM).

Термин «рак, связанный с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена, белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них, связанное с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с

рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с CD28, рака, связанного с BCR, рака, связанного с HER1, рака, связанного с HER2, и их комбинаций.

Термин «рак, связанный с *» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена *, белка * или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена *, белка * или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе), где «*» относится к конкретному гену или белку в пути комплекса CBM, описанному в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, выбран из группы, состоящей из: рака, связанного с CD28, рака, связанного с BCR, рака, связанного с HER1, рака, связанного с HER2, рака, связанного с PKC β , рака, связанного с PKC θ , рака, связанного с MALT1, рака, связанного с CARD11, рака, связанного с CARD14, рака, связанного с A20, рака, связанного с CYLD, рака, связанного с RelB, рака, связанного с HOIL1, рака, связанного с NIK, рака, связанного с регназой 1, рака, связанного с LIMA1 α , рака, связанного с роквином-1, рака, связанного с TRAF6, рака, связанного с TAK1, рака, связанного с TAB1, рака, связанного с TAB2, рака, связанного с TAB3, рака, связанного с MKK7, рака, связанного с IKK α , рака, связанного с IKK β , рака, связанного с IKK γ , рака, связанного с I κ B α , рака, связанного с p50, рака, связанного с p65, рака, связанного с c-Rel, рака, связанного с JNK1, рака, связанного с JNK2, рака, связанного с JNK3, рака, связанного с фактором транскрипции MYD88 и рака, связанного с фактором транскрипции AP-1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с CD28. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с BCR. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с HER1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с HER2. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с PKC β . В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с PKC θ . В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с MALT1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с CARD11. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с CARD14. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с A20. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с CYLD. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с RelB. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с HOIL1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с NIK. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с регназой 1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с LIMA1 α . В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с роквином-

1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с TRAF6. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с TAK1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с TAB1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с TAB2. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с TAB3. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с MKK7, и рак, связанный с IKK α . В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с IKK β . В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с IKK γ . В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с Ikb α . В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с p50. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с p65. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с c-Rel. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с JNK1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с JNK2. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с JNK3. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с фактором транскрипции AP-1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с *, представляет собой рак, связанный с фактором транскрипции MYD88.

Фраза «нарушение регуляции гена *, белка * или экспрессии или активности, или уровня любого из них» (где * представляет собой конкретный ген или белок пути комплекса СВМ, описанный в настоящем документе) относится к генетической мутации (например, к хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, включающего домен * и партнер по слиянию, к мутации гена *, которая приводит к экспрессии белка *, который включает делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком * дикого типа, к мутации гена *, которая приводит к экспрессии белка * с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком * дикого типа, к мутации гена *, которая приводит к экспрессии белка * по меньшей мере с одной встроенной аминокислотой по сравнению с белком * дикого типа, к дупликации гена, которая приводит к повышению уровня белка * в клетке, или к мутации регуляторной последовательности (например, промоторной и/или энхансерной), которая приводит к повышенному уровню белка * в клетке), к альтернативному сплайсированному варианту мРНК *, который приводит к формированию белка *, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке * по сравнению с белком * дикого типа, или к повышенной экспрессии (например, к повышенному уровню) белка * дикого типа в клетке млекопитающего, вызванной нарушенной передачей сигнала в клетке и/или нарушением регуляции аутокринной/паракринной передачи сигнала (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве дополнительного примера увеличение числа копий гена *

может приводить к повышенной экспрессии белка *. Например, нарушение регуляции гена *, белка * или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации гена или хромосомы, которая приводит к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть * и вторую часть белка-партнера (т.е. который не является *). В некоторых примерах нарушение регуляции гена *, белка * или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации одного гена * на другой ген, не являющийся *. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них выбраны из группы, состоящей из: CD28, BCR, HER1, HER2, PKC β , PKC θ , MALT1, CARD11, CARD14, A20, CYLD, RelB, HOIL1, NIK, регназы 1, LIMA1 α , роквина-1, TRAF6, TAK1, TAB1, TAB2, TAB3, MKK7, IKK α , IKK β , IKK γ , I κ B α , p50, p65, c-Rel, JNK1, JNK2, JNK3, MYD88 и фактора транскрипции AP-1. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой CD28. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой BCR. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой HER1. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой HER2. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой PKC β . В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой PKC θ . В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой MALT1. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой CARD11. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой CARD14. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой A20. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой CYLD. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой RelB. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой HOIL1. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой NIK. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой регназу 1. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой LIMA1 α . В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой роквин-1. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой TRAF6. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой TAK1. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой TAB1. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой TAB2. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой TAB3. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой MKK7. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой IKK α . В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой IKK β . В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой IKK γ . В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой I κ B α . В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой p50. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой p65. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой c-Rel.

В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой JNK1. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой JNK2. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой JNK3. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой фактор транскрипции MYD88. В некоторых вариантах реализации ген * или белок * представляет собой фактор транскрипции AP-1.

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена *, белка * или экспрессии или активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию гена *, который кодирует белок *, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном *, который не включает мутацию. В некоторых вариантах реализации увеличение числа копий гена * может приводить к повышенной экспрессии белка *. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к CD28. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к BCR. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к HER1. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к HER2. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к PKC β . В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к PKC θ . В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к CARD14. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к CARD9. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к CARD10. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к CARD11. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к MALT1.

В качестве другого примера нарушение регуляции гена *, белка * или экспрессии или активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию гена *, который кодирует белок *, который является конститутивно инактивным или имеет сниженную активность по сравнению с белком, кодируемым геном *, который не включает мутацию. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к A20. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к CYLD. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к RelB. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к NOD1. В некоторых вариантах реализации ген *, белок * или экспрессия или активность, или уровень любого из них относится к NIK.

Заболевания или нарушения, «связанные» с конкретным геном или белком, описанным в настоящем документе, относятся к заболеваниям или нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры указанных заболеваний или нарушений описаны в настоящем документе. Аналогично, раковые заболевания, «связанные» с конкретным геном или белком, описанным в настоящем документе, относятся к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры указанных раковых заболеваний описаны в настоящем документе.

Примеры последовательностей белков, описанных в настоящем документе, показаны далее.

Пример последовательности CD28 человека показан далее:

SEQ ID NO: 1 (учетный номер UniParc UPI0000043F4D)

MLRLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLSCKYSYNLFSREFRASL
HKGLDSAVEVCVVYGNYSQQLQVYSKTGFNC DGKLGNESVTFYQLNLYVNQTDIYFC
KIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTV
AFIIFWVRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена CD28 или белка CD28 можно найти, например, в Rohr, et al., Leukemia 30.5 (2016): 1062-1070, Yoo, et al., Haematologica 101.6 (2016): 757-763, и Lee, et al., Haematologica 100.12 (2015): e505.

Пример последовательности BCR человека показан далее:

SEQ ID NO: 2 (учетный номер UniParc UPI000016A088)

MVDPVGF AEAWKAQFPDSEPPRMELRSVGDIEQELERCKASIRRLEQEVNQERF
RMIYLQTLLAKEKKSYDRQRWGFRRAAQAPDGASEPRASASRPQPAPADGADPPPAEE
PEARPDGEGSPGKARPGTARRPGAAASGERDDRGPPASVAALRSNFERIRK GHGQPGAD
AEKPFYVNVEFHHERGLVKVNDKEVSDRISSLGSQAMQMERKKSQHGAGSSVGDASRP
PYRGRSSESSCGVDGDYEDAELNPRFLKDNLIDANGGSRPPWPPLYEQPYQSIYVGGMM
EGEGKGPLLRSQSTSEQEKRLTWPRRSYSPRSFEDCGGGYTPDCSSNENLTSSEEDFSSG
QSSRVSPSPTTYRMFRDKSRSPSQNSQQSFSSSPPTPQCHKRHRHCPVVVSEATIVGVR
KTGQIWPNDGEGAFHGDADGSFGTPPGYGCAADRAEEQRRHQDGLPYIDDSPSSSPHLS
SKGRGSRDALVSGALESTKASELDLEKGLEMRKWVLSGILASEETYL SHLEALLLPMPK
LAAAATTSPVLTSSQIETIFFKVP ELYEIHKEFYDGLFPRVQQWSHQQRVGD L FQKLAS
QLGVYRAFVDNYGVAMEMA EKKCQANAQFAEISENL RARSNKDAKDPTTKNSLETLL
YKPVDRVTRSTLVLHDL LKHTPASHPDHPLLQDALRISQNFLSSINEEITPRRQSMTVKK

GEHRQLLKDSFMVELVEGARKLRHVFLFTDLLLCTKLKKQSGGKTQQYDCKWYIPLTD
LSFQMVDELEAVPNIPLVPDEELDALKIKISQIKNDIQREKRANKGSKATERLKKKLSEQ
ESLLLLMSPSMAFRVHSRNGKSYTFLISSDYERAEWRENIREQQKKCFRSFSLTSVELQM
LTNSCVKLQTVHSIPLTINKEDDESPGLYGFLNVIVHSATGFKQSSNLYCTLEVDSFGYFV
NKAKTRVYRDTAEPNWNEEFIEIELEGSQTLRILCYEKCYNKTKIPKEDGESTDRLMGKG
QVQLDPQALQDRDWQRTVIAMNGIEVKLSVKFNSREFSLKRMPSRKQTGVFGVKIAVV
TKRERSKVPYIVRQCVEEIERRGMEEVGIYRVSGVATDIQALKAAFDVNNKDVSVMMS
EMDVNAIAGTLKLYFRELPEPLFTDEFYPNFAEGIALSDPVAKESCMLNLLLSLPEANLL
TFLFLLDHLKRVAEKEAVNKMSLHNLATVFGPTLLRPSEKESKLPANPSQPITMTDSWSL
EVMSQVQVLLYFLQLEAIPAPDSKRQSILFSTEV

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена BCR или белка BCR (например, слияния BCR-ABL) можно найти, например, в Yang and Fu, Crit. Rev. Oncol./Hematol. 93.3 (2015): 277-292, Weisberg, et al. Nat. Rev. Cancer 7.5 (2007): 345-356, и Jabbour, et al. Cancer 117.9 (2011): 1800-1811.

Пример последовательности HER1 человека показан далее:

SEQ ID NO: 3 (учетный номер UniParc UPI000003E750)

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRM
FNNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLNLQIIRGNMYYE
NSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFL
SNMSMDFQNLHGSCQKCDPSCPNGSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDC
CHNQCAAGCTGPRESCLVCRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGA
TCVKKCPRNYVVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFK
DLSINATNIKHFKNCTSIGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQA
WPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVHISGNKNLC
YANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNV
SRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGP
HCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNTPGPKIPSIA
TGMVGALLLLLVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRLQLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRIL
KETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMA
SVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMN
YLEDRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEEKEYHAEGGKVPKWMAL
ESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVY
MIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDNFRALMD
EEDMDDVVDADAYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDS
FLQRYSSDPTGALTEDSIDDFTLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPH
YQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAK
PNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена HER1 или белка HER1 можно найти, например, в Zhang, et al., Oncotarget 7.48 (2016): 78985, Ellison, et al., Journal of Clinical Pathology 66.2 (2013): 79-89, Midha, et al., American Journal of Cancer Research 5.9

(2015): 2892, и Yamamoto, et al., Lung Cancer 63.3 (2009): 315-321.

Пример последовательности HER2 человека показан далее:

SEQ ID NO: 4 (учетный номер UniParc UPI000003F55F)

MELAAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHL YQGC
QVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLI AHNQVRQVPLQRLRIVRG TQLFEDNY
ALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDI
FHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRWGESSEDCQSLTRTV CAGGCARCKGP
LPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLFHNSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEG RY
TFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVT AEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGM
EHLREVRVAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITG
YLYISAWPDSLPLDSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSG LALIH
HNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPGPT
QCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQC
VACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDL SYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCP
AEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQKIRKYTMRRLLQETELVEPLTPSG
AMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGT VYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKA
NKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREN RGR LGSQD
LLNWC MQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDET EYHA
DGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEK
GERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFREL VSEFSRMARDPQRFVVIQNE DLGPA
SPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSTRSG
GGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGA AKGLQSLPTHDPSP LQRYSE
DPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSP
GKNGVVKDVFAFGGA VENPEYLT PQGGAAPQHPPPAFSPA FDNLYYWDQDPPER GAP
PSTFKGTPTAENPEYLG LDVPV

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена HER2 или белка HER2 можно найти, например, в Petrelli, Fausto, et al., Breast Cancer Research and Treatment 166.2 (2017): 339-349, Yan, et al., Cancer and Metastasis Reviews 34.1 (2015): 157-164, Koshkin, et al., Bladder Cancer 5.1 (2019): 1-12, и Connell, et al., ESMO Open 2.5 (2017).

Термин «рак, связанный с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена, белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них, связанное с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с PKC β , рака, связанного с PKC θ , и их комбинации. Раковые заболевания, «связанные» с конкретным геном или белком, описанным в данном параграфе, относятся к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого

(например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры указанных раковых заболеваний описаны в настоящем документе.

Пример последовательности PKC β человека показан далее:

SEQ ID NO: 5 (учетный номер UniParc UPI000012DF67)

MADPAAGPPPSEGEESTVRFARKGALRQKNVHEVKNHKFTARFFKQPTFCSHCT
DFIWGFGKQGFQCQVCCFVVHKRCHEFVTFSCPGADKGPASDDPRSKHKFKIHTYSSPT
FCDHCGSLLYGLIHQGMKCDTCMMNVHKRCVMNVPSLCGTDHTERRGRIYIQAHD
VLIIVLRDAKNLVPMDPNGLSDPYVKLKLIPDPKSESKQKTKTIKCSLNPEWNETFRFQL
KESDKDRRLSVEIWDWDLTSRNDFMGSLSFGISELQKASVDGWFKLLSQEEGEYFNVPV
PPEGSEANEELRQKFERAKISQGTKVPEEKTNTVSKFDNNGNRDRMKLTDFNFLMVLG
KGSFGKVMLSERKGTDELYAVKILKKDVVIQDDVECTMVEKRVLALPGKPPFLTQLH
SCFQTMDRLYFVMEYVNGGDLMYHIQVGRFKEPHAVFYAAEIAIGLFFLQSKGIYRD
LKLDNVMLDSEGHIKIADFGMCKENIWDGVTTKTFCTGTPDYIAPEIIAYQPYGKSVDWW
AFGVLLYEMLAGQAPFEGEDEDELFSIMEHNVAYPKSMSKEAVAICKGLMTKHPGKR
LGCGPEGERDIKEHAFFRYIDWEKLERKEIQPPYKPKARDKRDTSNFDKEFTRQPVELTP
TDKLFIMNLDQNEFAGFSYTNPEFVINV

Пример последовательности PKC θ человека показан далее:

SEQ ID NO: 6 (учетный номер UniParc UPI000012DF74)

MSPFLRIGLSNFDGSCQSCQGEAVNPYCAVLVKEYVESENGQMYIQKKPTMYP
PWDSTFDAHINKGRVMQIIVKGKNVDLISETTVELYSLAERCRKNNGKTEIWLELKPQG
RMLMNARYFLEMSDTKDMNEFETEGFFALHQRRGAIKQAKVHHVKCHEFTATFFPQPT
FCSVCHEFVWGLNKQGYQCRQCNAAIHKKCIDKVIKCTGSAINSRETMFHKERFKIDM
PHRFKVYNYKSPTFCEHCGTLLWGLARQGLKCDACGMNVHHRCQTKVANLCGINQKL
MAEALAMIESTQQARCLRDTEQIFREGPVEIGLPCSIKNEARPPCLPTPGKREPQGISWES
PLDEVDMCHLPEPELNKERPSLQIKLKIEDFILHKMLGKGSFGKVFLAEFKKTNQFFAI
KALKKDVVLMDDDVECTMVEKRVLSLAWEHPFLTTHMFCTFQTKENLFFVMEYLNNGD
LMYHIQSCHKFDLSRATFYAAEIIILGLQLHSGKIVYRDLKLDNILLDKDGHIKIADFGM
CKENMLGDAKTNTFCGTPDYIAPEILLGQKYNHSVDWWSFGVLLYEMLIGQSPFHGQD
EEELFHSIRMDNPFYPRWLEKEAKDLLVKLFVREPEKRLGVRGDIRQHPLFREINWEELE
RKEIDPPFRPKVKSPFDCSNFDKEFLNEKPRLSFADRALINSMDQNMFRNFSFMNPGMER
LIS

Термин «рак, связанный с компонентом комплекса CBM» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена, белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них, связанное с компонентом комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с компонентом комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с MALT1, рака, связанного с CARD11, рака, связанного с CARD14, рака, связанного с CARD10, рака, связанного с CARD9, рака, связанного с BCL10, и их

комбинаций. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с комплексом CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с MALT1, рака, связанного с CARD11, рака, связанного с BCL10, и их комбинаций. Раковые заболевания, «связанные» с конкретным геном или белком, описанным в данном параграфе, относятся к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры указанных раковых заболеваний описаны в настоящем документе.

Термин «аутоиммунное нарушение, связанное с MALT1» в настоящем документе относится к аутоиммунным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена MALT1, белка MALT1 (также называемого в настоящем документе белком протеазой MALT1 или протеазой MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена MALT1, протеазы MALT1, домена протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры аутоиммунных нарушений, связанных с MALT1, описаны в настоящем документе.

Термин «воспалительное нарушение, связанное с MALT1» в настоящем документе относится к воспалительным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена MALT1, белка MALT1 (также называемого в настоящем документе белком протеазой MALT1 или протеазой MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена MALT1, протеазы MALT1, домена протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры воспалительных нарушений, связанных с MALT1, описаны в настоящем документе.

Термин «рак, связанный с MALT1» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена MALT1, белка MALT1 (также называемого в настоящем документе белком протеазой MALT1 или протеазой MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена MALT1, белка MALT1, домена протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры рака, связанного с MALT1, описаны в настоящем документе.

Фраза «нарушение регуляции гена MALT1, белка MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, к хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, включающего домен протеазы MALT1 и партнер по слиянию, к мутации гена MALT1, которая приводит

к экспрессии белка MALT1, который включает делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком MALT1 дикого типа, к мутации гена MALT1, которая приводит к экспрессии белка MALT1 с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком MALT1 дикого типа, к мутации гена MALT1, которая приводит к экспрессии белка MALT1 по меньшей мере с одной встроенной аминокислотой по сравнению с белком MALT1 дикого типа, к дупликации гена, которая приводит к повышению уровня белка MALT1 в клетке, или к мутации регуляторной последовательности (например, промоторной и/или энхансерной), которая приводит к повышенному уровню белка MALT1 в клетке), к альтернативному сплайсированному варианту мРНК MALT1, который приводит к формированию белка MALT1, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке MALT1 по сравнению с белком MALT1 дикого типа, или к повышенной экспрессии (например, к повышенному уровню) белка MALT1 дикого типа в клетке млекопитающего, вызванной нарушенной передачей сигнала в клетке и/или нарушением регуляции аутокринной/паракринной передачи сигнала (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера нарушение регуляции гена MALT1, белка MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию гена MALT1, который кодирует белок MALT1, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном MALT1, который не включает мутацию. В качестве дополнительного примера увеличение числа копий гена MALT1 может приводить к повышенной экспрессии протеазы MALT1. Например, нарушение регуляции гена MALT1, белка MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации гена или хромосомы, которая приводит к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть MALT1, которая включает функциональный домен протеазы, и вторую часть белка-партнера (т.е. который не является MALT1). В некоторых примерах нарушение регуляции гена MALT1, белка MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации одного гена MALT1 на другой ген, не являющийся MALT1.

Пример последовательности MALT1 человека показан далее:

SEQ ID NO: 7 (учетный номер UniParc UPI000004D05E)

MSLLGDPLQALPPSAAPTGPLLAPPAGATLNRLREPLLRRLSELLDQAPEGRGWR
RLAELAGSRGRLRLSCLDLEQCCLKVLEPEGSPSLCLLKLMGEKGCTVTELSDFLQAME
HTEVLQLLSPPGIKITVNPESKAVLAGQFVKLCCRATGHPFVQYQWFKMNKEIPNGNTS
ELIFNAVHVKDAGFYVCRVNNNFTFEFSQWSQLDVCDIPESFQRSVDGVSESKLQICVEP
TSQKLMPGSTLVLCQVAVGSPIPHYQWFKNELPLTHETKKLYMVPYVDLEHQGTWC
HVVYNDRDSQDSKKVEIIIGRTDEAVECTEDELNNLGHPDNKEQTTDQPLAKDKVALLIG
NMNYREHPKCLKAPLVDVYELTNLLRQLDFKVVSLDLTEYEMRNAVDEFLLLLDKGV
YGLLYYAGHGYENFGNSFMVPVDAPNPYRSENCLCVQNILKLMQEKETGLNVFLLD
MCRKRNDYDDTIPILDALKVTANIVFGYATCQGAEEAFEIQHSGLANGIFMKFLKDRLLLEDK
KITVLLDEVAEDMGKCHLTKGKQALEIRSSLSEKRALTDPIQGTEYSAESLVRNLQWAK

AHELPEMCLKFDCGVQIQLGFAAEFSNVMIIYTSIVYKPPEIIMCDAYVTDFPLDLIDP
 KDANKGTPEETGSYLVSKDLPHCLYTRLSSLQKLKEHLVFTVCLSYQYSGLEDTVEDK
 QEVNVGKPLIAKLDMHRGLGRKTCFQTCLMSNGPYQSSAATSGGAGHYHSLQDPFHGV
 YHSHPGNPSNVTPADSCHCSRTPDAFISSFAHHASCHFSRSNVPVETTDEIPFSFSDRLRIS
 EK

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена MALT1 или белка MALT1 показаны ниже в таблице B1.

Таблица B1.

Аминокислотные замены/вставки/делеции в белке MALT1		
Положение(-я) аминокислоты	Неограничивающие примеры мутаций	Неограничивающие примеры раковых заболеваний, связанных с MALT1
717	M717I ⁴	
Партнеры MALT по слиянию		
Партнер по слиянию	Неограничивающие примеры ракового(-ых) заболевания(-ий), связанного(-ых) с MALT1	
BIRC3 (также называемый IAP2; CIAP2; и API2) ¹	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) ¹ ; внеузловая лимфома MALT низкой степени злокачественности ²	
IGH	ABC-DLBCL ²	
SEC11C	Рак молочной железы ³	

¹Патент США №10711036

²Опубликованная заявка на патент США US20190160045A1

³Опубликованная заявка на патент США US20130096021A1

³Опубликованная заявка на патент США US20150320754A1

Термин «аутоиммунное нарушение, связанное с CARD11» в настоящем документе относится к аутоиммунным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «воспалительное нарушение, связанное с CARD11» в настоящем документе относится к воспалительным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «рак, связанный с CARD11» в настоящем документе относится к раковым

заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры рака, связанного с CARD11, описаны в настоящем документе.

Фраза «нарушение регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, к хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, включающего домен CARD11 и партнер по слиянию, к мутации гена CARD11, которая приводит к экспрессии белка CARD11, который включает делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком CARD11 дикого типа, к мутации гена CARD11, которая приводит к экспрессии белка CARD11 с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком CARD11 дикого типа, к мутации гена CARD11, которая приводит к экспрессии белка CARD11 по меньшей мере с одной встроенной аминокислотой по сравнению с белком CARD11 дикого типа, к дупликации гена, которая приводит к повышению уровня белка CARD11 в клетке, или к мутации регуляторной последовательности (например, промоторной и/или энхансерной), которая приводит к повышенному уровню белка CARD11 в клетке), к альтернативному сплайсированному варианту мРНК CARD11, который приводит к формированию белка CARD11, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке CARD11 по сравнению с белком CARD11 дикого типа, или к повышенной экспрессии (например, к повышенному уровню) белка CARD11 дикого типа в клетке млекопитающего, вызванной нарушенной передачей сигнала в клетке и/или нарушением регуляции аутокринной/паракринной передачи сигнала (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера нарушение регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию гена CARD11, который кодирует белок CARD11, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном CARD11, который не включает мутацию. В качестве дополнительного примера увеличение числа копий гена CARD11 может приводить к повышенной экспрессии белка CARD11. Например, нарушение регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации гена или хромосомы, которая приводит к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть CARD11 и вторую часть белка-партнера (т.е. который не является CARD11). В некоторых примерах нарушение регуляции гена CARD11, белка CARD11 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации одного гена CARD11 на другой ген, не являющийся CARD11.

Пример последовательности CARD11 человека показан далее:

SEQ ID NO: 8 (учетный номер UniParc UPI00003FED38)

MPGGGPEMDDYMETLKDEEDALWENVECNRHMLSRYPNPAKLTPYLRQCKVID
 EQDEDEVLNAPMLPSKINRAGRLLDILHTKGQRGYVVFLESLEFYYPELYKLVGTGKEPT
 RRFSTIVVEEGHEGLTHFLMNEVIKQQQMKAKDLQRCCELLARLRQLEDEKKQMTLTR
 VELLTFQERYYYKMKEERDSYNDELVKVKDDNYNLAMRYAQLSEEKNMAVMRSRDLQ
 LEIDQLKHRLNKMEEEECKLERNQSLKLKNDIENRPKKEQVLELERENEMLKTKNQELQS
 IIQAGKRSLPDSKAILDILEHDRKEALEDRQELVNRIYNLQEEARQAEELRDKYLEEKE
 DLELKCSTLGKDCEMYKHRMNTVMLQLEEVERERDQAFHSRDEAQTQYSQCLIEKDK
 YRKQIRELEEKNDDEMRIEMVRREACIVNLESKLRRLSKDSNNLDQSLPRNLPVTIISQDFG
 DASPRTNQGEADDSSSTSESPEDSKYFLPYHPPQRRMNLKGIQLQRAKSPISLKRTSDFQ
 AKGHEEEGTDA SPSSCGSLPITNSFTKMQPPRSRSSIMSITAEPNGDSIVRRYKEDAPHRS
 TVEEDNDSGGFDALDLDSSHRYSGFPSSIHSSSSSHQSEGLDAYDLEQVNL MFRKFSL
 ERPFRPSVTSVGHVRGPGPSVQHTTLNGDSLTSQTLLGGNARGSFVHSV KPGSLAEKA
 GLREGHQLLLLEGCIRGERQSVPLDTCTKEEAHWTIQRCSGPVTLHYKVNHEGYRKLVK
 DMEDGLITSGDSFYIRLNLNISSQLDACTMSLKCD DVVHVRDTMYQDRHEWLCARVDP
 FTDHDLDMGTIPSY SRAQQLLVKLQRLMHRGSREEVDGTHHTLRALRNTLQPEEALST
 SDPRVSPRLSRASFLFGQLLQFVSRSENKYKRMNSNERVRIISGSPLGSLARSSLDATKLL
 TEKQEELDPESELGKNLSLIPYSLVRAFYCERRRPVLTPTVLAKTLVQRLNLSGGAMEF
 TICKSDIVTRDEFLRRQKTETIHSREKNPNAFECIAPANIEAVAANKNHCLEAGIGCTR
 DLIKSNIYPIVL FIRVCEKNIKRFRKLLPRPETEEEF LRVCLKEKELEALPCLYATVEPDM
 WGSVEELLRVVKDKIGEEQRKTIWVDEDQL

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена CARD11 или белка CARD11 показаны ниже в таблице B2.

Таблица B2.

Аминокислотные замены/вставки/делеции в белке CARD11		
Положение(-я) аминокислоты	Неограничивающие примеры мутаций	Неограничивающие примеры раковых заболеваний, связанных с CARD11
47	R47C ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
123	G123S ¹	Лимфома ¹
126	G126D ¹	Лимфома ¹
130	F130V ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
167	T167M ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
215	K215M, K215N ¹	Лимфома ¹
230	D230N ¹	Лимфома ¹
357	D357E ¹	Лимфома ¹
360	M360V ¹	Лимфома ¹
361	Y361C ¹	Лимфома ¹
368	V368I ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
737	H737L ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
750	H750R ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
833	P833L ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
900	L900F ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²

1015	L1015F ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
1016	R1016L ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
1085	R1085S ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²
1086	F1086S ²	Кожная плоскоклеточная карцинома ²

¹ Wu, et al., Oncotarget 7.25 (2016): 38180.

² Watt, et al. The American Journal of Pathology 185.9 (2015): 2354-2363.

Термин «аутоиммунное нарушение, связанное с CARD14» в настоящем документе относится к аутоиммунным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD14, белка CARD14 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD14, белка CARD14 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «воспалительное нарушение, связанное с CARD14» в настоящем документе относится к воспалительным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD14, белка CARD14 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD14, белка CARD14 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «рак, связанный с CARD14» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD14, белка CARD14 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD14, белка CARD14 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Пример последовательности CARD14 человека показан далее:

SEQ ID NO: 9 (учетный номер UniParc UPI000013D81B)

MGELCRRDSALTALDEETLWEMMESHRHRIVRCICPSRLTPYLRQAKVLCQLDE
EEVLHSPRLTNSAMRAGHLLDLLKTRGKNGAIAFLESCLKFHNPDVYTLVTGLQPDVDFS
NFSGLMETSKLTECLAGAIGSLQEELNQEKGQKEVLLRRCQQQLQEHGLAETRAEGLHQ
LEADHSRMKREVS AHFHEVLRLKDEMLSLSLHYSNALQEKELAASRCRSLQEELYLLK
QELQRANMVSSCELELQEQLRTASDQESGDEELNRLKEENEKLRSLTFSLAEKDILEQS
LDEARGSRQELVERIHSLRERAVA AERQREQYWEEKEQTLLQFQKSKMACQLYREKVN
ALQAQVCELQKERDQAYSARDSAQREISQSLVEKDSLRRQVFELTDQVCELRTQLRQLQ
AEPGVLKQEARTREPCPREKQRLVRMHAICPRDDSDCSLVSTESQLLSDLSATSSREL
VDSFRSSSPAPPSQQSLYKRVAEDFGEEPWSFSSCLEIPEGDPGALPGAKAGDPHLDYEL
LDTADLPQLESSLQPVSPGRLDVSESGVLMRRRPARRILSQVTMLAFQGDALLEQISVIG
GNLTGIFIHRVTPGSAADQMALRPGTQIVMVDYEASEPLFKAVLEDTTLEEAVGLLRRV
DGFCCLSVKVNTDGYKRLLDLEAKVATSGDSFYIRVNLAMEGRAKQELQVHCNEVL
HVTDTMFQGCWCWHAHRVNSYTMKDTAAHGTPNYSRAQQQLIALIQDMTQQCTVTR
KPSSGGPQKLVRIVSMDKAKASPLRLSFDRGQLDPSRMEGSSTCFWAESCLTLVPYTLV

RPHRPARPRPVLLVPRAVGKILSEKLCLLQGFKKCLAEYLSQEEYEAWSQRGDIQEGEV
 SGGRCWVTRHAVESLMEKNTHALLDVQLDSVCTLHRMDIFPIVIHVSVNEKMAKKLKK
 GLQRLGTSEEQLLEAARQEEGDLDRAPCLYSSLAPDGWSDLDGLLSCVRQAIADQKK
 VVWTEQSPR

Термин «аутоиммунное нарушение, связанное с CARD10» в настоящем документе относится к аутоиммунным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «воспалительное нарушение, связанное с CARD10» в настоящем документе относится к воспалительным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «рак, связанный с CARD10» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Фраза «нарушение регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, к хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, включающего домен CARD10 и партнер по слиянию, к мутации гена CARD10, которая приводит к экспрессии белка CARD10, который включает делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком CARD10 дикого типа, к мутации гена CARD10, которая приводит к экспрессии белка CARD10 с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком CARD10 дикого типа, к мутации гена CARD10, которая приводит к экспрессии белка CARD10 по меньшей мере с одной встроенной аминокислотой по сравнению с белком CARD10 дикого типа, к дупликации гена, которая приводит к повышению уровня белка CARD10 в клетке, или к мутации регуляторной последовательности (например, промоторной и/или энхансерной), которая приводит к повышенному уровню белка CARD10 в клетке), к альтернативному сплайсированному варианту мРНК CARD10, который приводит к формированию белка CARD10, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке CARD10 по сравнению с белком CARD10 дикого типа, или к повышенной экспрессии (например, к повышенному уровню) белка CARD10 дикого типа в клетке млекопитающего, вызванной нарушенной передачей сигнала в клетке и/или нарушением регуляции аутокринной/паракринной передачи сигнала

(например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера нарушение регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию гена CARD10, который кодирует белок CARD10, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном CARD10, который не включает мутацию. В качестве дополнительного примера увеличение числа копий гена CARD10 может приводить к повышенной экспрессии белка CARD10. Например, нарушение регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации гена или хромосомы, которая приводит к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть CARD10 и вторую часть белка-партнера (т.е. который не является CARD10). В некоторых примерах нарушение регуляции гена CARD10, белка CARD10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации одного гена CARD10 на другой ген, не являющийся CARD10.

Пример последовательности CARD10 человека показан далее:

SEQ ID NO: 10 (учетный номер UniParc UPI0000044645)

MPGRAEAGEAEEEEAGAGSGSEAEEDALWERIEGVRHRLARALNPAKLTPYLRQ
CRVIDEQDEEEVLSTYRFPCRNVNRTGRLMDILRCRGKRGYEAFLAELEFYYPEHFTLLTG
QEPAQRCSMILDEEGPEGLTQFLMTEVRRLREARKSQLQREQQLQARGRVLEEERAGLE
QRLRDQQQAQERCQRLREDWEAGSLELLRLKDENYMIAMRLAQLSEEKNSAVLRSRDL
QLAVDQLKLKVSRLLEECCALLRRARGPPPGAAEEKEKEKEKEKEPDNVDLVSELRAENQ
RLTASLRELQEGLQQEASRPGAPGSRILLDILEHDWREAQDSRQELCQKLHAVQGELQ
WAEELRDQYLQEMEDLRLKHRTLQKDCDLYKHRMATVLAQLEEIEKERDQAIQSRDRI
QLQYSQSLIEKDQYRKQVRGLEAERDELLTTLTSLEGTKALLEVQLQRAQGGTCLKACA
SSSHLCSNLSSTWSLSEFPSPLGGPEATGEAAVMGGPEPHNSEEATDSEKEINRLSILFPFP
SAGSILRRQREEDPAPPKRSFSSMSDITGSVTLKPWSPGLSSSSSSDSVWPLGKPEGLLAR
GCGLDFLNRSLAIRVSGRSPPGGPEPQDKGPDGLSFYGDRWSGAVVRRVLSGPGSARME
PREQRVEAAGLEGACLEAEAQQRTLLWNQGSTLPSLMDSKACQSFHEALEAWAKGPG
AEPFYIRANLTLPERADPHALCVKAQEILRLVDSAYKRRQEWFCRVDPLTLRDLDRGT
VPNYQRAQQLLEVQEKCLPSSRHRGPRSNLKKRALDQLRLVRPKPVGAPAGDSPDQLL
LEPCAEPERSLRPYSLVRLPLVSALRPVLLPECLAPRLIRNLLDLSSRLDFQVCPAESLS
GEELCPSSAPGAPKAQPATPGLGSRIRAIQESVGKKHCLLELGARGVRELVQNEIYPIVIH
VEVTEKNVREVRGLLGRPGWRDSELLRQCRGSEQVLWGLPCSWVQVPAHEWGHAEEL
AKVVRGRILQEQARLVWVECGSSRGCPSSSEA

Термин «аутоиммунное нарушение, связанное с CARD9» в настоящем документе относится к аутоиммунным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «воспалительное нарушение, связанное с CARD9» в настоящем документе относится к воспалительным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «рак, связанный с CARD9» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Фраза «нарушение регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, к хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, включающего домен CARD9 и партнер по слиянию, к мутации гена CARD9, которая приводит к экспрессии белка CARD9, который включает делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком CARD9 дикого типа, к мутации гена CARD9, которая приводит к экспрессии белка CARD9 с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком CARD9 дикого типа, к мутации гена CARD9, которая приводит к экспрессии белка CARD9 по меньшей мере с одной встроенной аминокислотой по сравнению с белком CARD9 дикого типа, к дупликации гена, которая приводит к повышению уровня белка CARD9 в клетке, или к мутации регуляторной последовательности (например, промоторной и/или энхансерной), которая приводит к повышенному уровню белка CARD9 в клетке), к альтернативному сплайсированному варианту мРНК CARD9, который приводит к формированию белка CARD9, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке CARD9 по сравнению с белком CARD9 дикого типа, или к повышенной экспрессии (например, к повышенному уровню) белка CARD9 дикого типа в клетке млекопитающего, вызванной нарушенной передачей сигнала в клетке и/или нарушением регуляции аутокринной/паракринной передачи сигнала (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера нарушение регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию гена CARD9, который кодирует белок CARD9, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном CARD9, который не включает мутацию. В качестве дополнительного примера увеличение числа копий гена CARD9 может приводить к повышенной экспрессии белка CARD9. Например, нарушение регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации гена или хромосомы, которая приводит к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть CARD9 и вторую часть белка-

партнера (т.е. который не является CARD9). В некоторых примерах нарушение регуляции гена CARD9, белка CARD9 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации одного гена CARD9 на другой ген, не являющийся CARD9.

Пример последовательности CARD9 человека показан далее:

SEQ ID NO: 11 (учетный номер UniParc UPI000013E4EB)

```
MSDYENDDECWSVLEGFRVTLTSVIDPSRITPYLRQCKVLNPDDEEQVLSDPNLV
IRKRKVGVLDDILQRTGHKGYVAFLESLELYYPQLYKKVTGKEPARVFSMIIDASGESGL
TQLLMTEVMKQLKKVQDLTALLSSKDDFIKELRVKDSLRLKHQERVQRLKEECEAGSR
ELKRCKEENYDLAMRLAHQSEEKGAALMRNRDLQLEIDQLKHSLMKAEDDCKVERKH
TLKLRHAMEQRPSQELLWELQQEKALLQARVQELEASVQEGKLDRSSPYIQVLEEDWR
QALRDHQQEQANTIFSLRKDLRQGEARRLRCEEMKEMFELQCLALRKDSKMYKDRIEAIL
LQMEEVAIERDQAIATREELHAQHARGLQEKDALRKQVRELGEKADELQLQVFQCEAQ
LLAVEGRLRRQQLETLVLSSDLEDGSPRRSQELSLPQDLEDTQLSDKGCLAGGGSPKQPF
AALHQEQVLRNPHDAGLSSGEPPEKERRRLKESFENYRRKRALRKMQKGWRQGEEDR
ENTTGSDNTDTEGS
```

Термин «аутоиммунное нарушение, связанное с BCL10» в настоящем документе относится к аутоиммунным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена BCL10, белка BCL10 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена BCL10, белка BCL10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «воспалительное нарушение, связанное с BCL10» в настоящем документе относится к воспалительным нарушениям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена BCL10, белка BCL10 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена BCL10, белка BCL10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Термин «рак, связанный с BCL10» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена BCL10, белка BCL10 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции гена BCL10, белка BCL10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе).

Фраза «нарушение регуляции гена BCL10, белка BCL10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, к хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, включающего домен BCL10 и партнер по слиянию, к мутации гена BCL10, которая приводит к экспрессии белка BCL10, который включает делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком BCL10 дикого типа, к мутации гена BCL10, которая приводит к

экспрессии белка BCL10 с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком BCL10 дикого типа, к мутации гена BCL10, которая приводит к экспрессии белка BCL10 по меньшей мере с одной встроенной аминокислотой по сравнению с белком BCL10 дикого типа, к дупликации гена, которая приводит к повышению уровня белка BCL10 в клетке, или к мутации регуляторной последовательности (например, промоторной и/или энхансерной), которая приводит к повышенному уровню белка BCL10 в клетке), к альтернативному сплайсированному варианту мРНК BCL10, который приводит к формированию белка BCL10, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке BCL10 по сравнению с белком BCL10 дикого типа, или к повышенной экспрессии (например, к повышенному уровню) белка BCL10 дикого типа в клетке млекопитающего, вызванной нарушенной передачей сигнала в клетке и/или нарушением регуляции аутокринной/паракринной передачи сигнала (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). Например, нарушение регуляции гена BCL10, белка BCL10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации гена или хромосомы, которая приводит к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть BCL10 и вторую часть белка-партнера (т.е. который не является BCL10). В некоторых примерах нарушение регуляции гена BCL10, белка BCL10 или экспрессии или активности, или уровня любого из них может являться результатом транслокации одного гена BCL10 на другой ген, не являющийся BCL10.

Пример последовательности BCL10 человека показан далее:

SEQ ID NO: 12 (учетный номер UniParc UPI000012682F)

MEPTAPSLTEEDLTEVKKDALENLRVYLCEKIIAERHFDHLRAKKILSREDTEEIS
CRTSSRK RAGKLLDYLQENPKGLDTLVESIRREKTQNFLIQKITDEV LKL RNIKLEHLKG
LKCSSCEPFPDGATNNLSRSNSDES NFSEKLRASTVMYHPEGESSTTPFFSTNSSLNLPVL
EVGRTENTIFSSTTLPRPGDPGAPPLPDLQLEEEGTCANSSEMFLPLRSRTVSRQ

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена BCL10 или белка BCL10 показаны ниже в таблице В3.

Таблица В3.

Аминокислотные замены/вставки/делеции в белке BCL10		
Положение(-я) аминокислоты	Неограничивающие примеры мутаций	Неограничивающие примеры раковых заболеваний, связанных с BCL10
5	A5S ²	Лимфома ²
16	V16E ²	Лимфома ²
20	A20T ¹	Опухоль из зародышевых клеток ¹
31	K31E	Лимфома ²
32	I32V ¹	Лимфома ¹
43	A43* ²	Лимфома ²
46	I46* ¹	Т-ОЛЛ ¹ , карцинома толстой кишки ¹
49	R49G ¹	Лимфома ¹

52	T52I ¹	Мезотелиома ¹
55	I55* ¹	Лимфома ¹
57	C57R ²	Лимфома ²
58	R58G ¹ , R58* ¹	Опухоль из зародышевых клеток ¹
64	R64K ²	Лимфома ²
77	K77* ¹	Лимфома ¹
80	D80N	Лимфома ¹
91	T91* ¹	Опухоль из зародышевых клеток ¹
100	T100S ¹	Лимфома ¹
101	D101E ²	Лимфома ²
115	K115* ¹	Лимфома ¹
116-126	Сплайсинговая мутация ¹	Лимфома ¹
116-121	Сплайсинговая мутация ²	Лимфома ²
116-120	Сплайсинговая мутация ¹	Мезотелиома ¹
133	L133* ¹	Лимфома ¹
134	S134P ²	Лимфома ²
137	N137* ¹	Лимфома ¹
143	F143* ¹	Лимфома ¹
152	V152* ²	Лимфома ²
165	F165* ²	Лимфома ²
167	S167* ¹	Лимфома ¹
168	T168A ²	Лимфома ²
170-180	дел. S170-G180 ¹	Лимфома ¹
175-181	дел. P175-G180 ¹	Лимфома ¹
210	дел. 210 ¹	Лимфома ¹
213	G213E	Лимфома ²
218	S218F ¹	Опухоль из зародышевых клеток ¹
230	V230I ²	Лимфома ²
Стоп	Стоп->R	Лимфома ²

¹ Willis, et al. Cell 96.1 (1999): 35-45.

² Zhang, et al. Nature Genetics 22.1 (1999): 63-68.

Термин «рак, связанный с субстратом протеазы MALT1» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена, белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них, связанное с субстратом протеазы MALT1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с субстратом протеазы MALT1, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с BCL10, рака, связанного с A20, рака, связанного с CYLD, рака, связанного с RelB, рака, связанного с регназой 1, рака, связанного с роквином-1, рака, связанного с NOD1, рака, связанного с NIK, рака, связанного с LIMA1α, и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с субстратом протеазы MALT1, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с BCL10, рака, связанного с A20, рака, связанного с CYLD, и их комбинаций. Раковые заболевания, «связанные» с конкретным геном или белком, описанным в данном параграфе, относятся к раковым заболеваниям, связанным с

или включающим нарушение регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры указанных раковых заболеваний описаны в настоящем документе.

Пример последовательности A20 человека показан далее:

SEQ ID NO: 13 (учетный номер UniParc UPI000000D92D)

MAEQVLPQALYLSNMRKAVKIRERTPEDIFKPTNGIIHHFKTMHRYTLEMFRTCQ
FCPQFREIIHKALIDRNIQATLESQKKLNWCREVRKLVALKTNGDGNCLMHATSQYMW
GVQDSDLVLRKALFSTLKETDTRNFKFRWQLESLSQEFVETGLCYDTRNWNDEWDN
LIKMASTDTPMARSGLQYNSLEEIHIFVLCNILRRPIIVISDKMLRSLESGSNFAPLKVGGI
YLPLHWPAAQECYRYPIVLGYDSHHFVPLVTLKDSGPEIRAVPLVNRDRGRFEDLKVHFL
TDPENEMKEKLLKEYLMVIEIPVQGDHGTTHLINA AKLDEANLPKEINLVDDYFELVQ
HEYKKWQENSEQGRREGHAQNPMEPSVPQLSLMDVKCETPNCPFFMSVNTQPLCHECS
ERRQKNQNKLPKLNSKPGPEGLPGMALGASRGEAYEPLAWNPEESTGGPHSAPPTAPSP
FLFSETTAMKCRSPGCPFTLNVQHNGFCERCHNARQLHASHAPDHTRHLDPGKCQACL
QDVTRTFNGICSTCFKRTTAEASSSLSTSLPPSCHQRSKSDPSRLVRSPSPHSCHRAGNDA
PAGCLSQARTPGDRTGTSKCRKAGCVYFGTPENKGFCTLCFIEYRENKHFAAASGKVS
PTASRFQNTIPCLGRECGTLGSTMFEGYCQKCFIEAQNRHFHEAKRTEEQLRSSQRRDVP
RTTQSTSRPKCARASCKNILACRSEELCMECQHPNQRMGPGAHRGEPAPEDPPKQRCRA
PACDHFGNAKCNNGYCNECFQFKQMYG

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена A20 или белка A20 показаны ниже в таблице B4.

Таблица B4.

Аминокислотные замены/вставки/делеции в белке A20		
Положение(-я) аминокислоты	Неограничивающие примеры мутаций	Неограничивающие примеры раковых заболеваний, связанных с A20
100	D100* ²	Экстранодальная лимфома маргинальной зоны ²
162	R162* ²	Нодальная лимфома маргинальной зоны ²
183	R183X ¹	Лимфома ¹
271	R271X ¹	Лимфома ¹
278	R278* ²	Нодальная лимфома маргинальной зоны ²
288	V288* ²	Лимфома маргинальной зоны селезенки ²
491	H491* ²	Нодальная лимфома маргинальной зоны ²
633	E633* ²	Экстранодальная лимфома маргинальной зоны ²

¹ Johansson et al. Oncotarget 7.38 (2016): 62627.

² Novak, et al. Blood 113.20 (2009): 4918-4921.

Пример последовательности CYLD человека показан далее:

SEQ ID NO: 14 (учетный номер UniParc UPI0000073A15)

MSSGLWSQEKVTSPYWEERIFYLLLQECSVTDKQTQKLLKVPKGSIGQYIQDRSV
GHSRIPSAKGKKNQIGLKILEQPHAVLFVDEKDVVEINEKFTELLAITNCEERFSLFKNR
NRLSKGLQIDVGCVPKVQQLRSGEEKFPGVVRFRGPLLAERTVSGIFFGVELLEEGRGQGF
TDGVYQGKQLFQCDEDCGVFVALDKLELIEDDDTALES DYAGPGDTMQVELPPLEINSR
VSLKVGETIESGTVIFCDVLPGKESLGYFVGVDMDNPIGNWDGRFDGVQLCSFACVESTI
LLHINDIIPALSESVTQERRPPKLA FMSRGVGDKGSSSHNPKKATGSTSDPGNRNRSELFY
TLNGSSVDSQPQSKSKNTWYIDEVAEDPAKSLTEISTDFDRSSPPLQPPP VNSLT TENRFH
SLPFSLT KMPNTNGSIGHSPLSLSAQSVMEELNTAPVQESPLAMPPGN SHGLEVGSLAE
VKENPPFYGVIRWIGQPPGLNEVLAGLELEDECAGCTDGTFRGTRYFTCALKKALFVKL
KSCRPD SRFASLQPVSNQIERCNSLA FGGYLSEVVEENTPPKMEKEGLEIMIGKKKGIQG
HYN SCYLDSTLFLCLFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSETQELL RTEIVNPLRIYGYVCA
TKIMKLRKILEKVEAASGFTSEEKDP EEFLNLFHHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQIF
MEKNEKVGVP TIQQLLEWSFINSNLKFAEAPSC LIQM PRFGKDFKL FKKIFPSLELNITDL
LEDTPRQCRICGGLAMYECRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVS
LPKDLPDWDWRHGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKY GKDDSAWLFFDSMADR DG
GQNGFNIPQVTPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQGCARRLLC DAYMCMYQSPTMSL
YK

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена CYLD или белка CYLD можно найти, например, в Massoumi, *Future Oncology* 7.2 (2011): 285-297, Alameda, J. P., et al., *Oncogene* 29.50 (2010): 6522-6532, Williams, et al., *Modern Pathology* (2020): 1-13, и Courtois and Gilmore. *Oncogene* 25.51 (2006): 6831-6843.

Пример последовательности RelB человека показан далее:

SEQ ID NO: 15 (учетный номер UniParc UPI00000012B7)

MLRSGPASGPSVPTGRAMPSRRVARPPAAPEL GALGSPDLSSLAVSRSTDELEI
IDEYIKENGFG LDGGQPGPGEGLPRLVSRGAASLSTVTLGPVAPPATPPPWGCPLGRLVS
PAPGPGPQPHLVITEQPKQRGMRF RYCEGRSAGSILGESSTEASKTLPAIELRDCGGLRE
VEVTACL VWKDWPHRVHPHSLVGKDCTDGICRVRLRPHVSPRHSFNNLGIQCVRKKEI
EAAIERKIQ LGIDPYNAGSLKNHQEVD MNVVRICFQASYRDQQGQMRRMDPVLSEPVY
DKKSTNTSELRICRINKESGPCTGGEELYLLCDKVQKEDISVVFSRASWEGRADFSQADV
HRQIAIVFKTPPYEDLEIVEPVT VNVFLQRLTDGVCSEPLPFTYLPRDHDSYGV DKKRKR
GMPDVLGELNSSDPHGIESKRRKKKPAILDHFLPNHGSGPFLPPSALLPD PDDFFSGTVSLP
GLEPPGGPDLLDDGFAYDPTAPT LFTMLDLLPPAPPHASAVVCSGGAGAVVGETPGPEP
LTLDSYQAPGPGDGGTASLVGSNMFPNHYREAAFGGGLLSPGPEAT

Пример последовательности регназы 1 человека показан далее:

SEQ ID NO: 16 (учетный номер UniParc UPI000004D30E)

MSGPCGEKPVLEASPTMSLWEFEDSHSRQGT PRPGQELAAEEASALELQMKVDF
FRKLGYSSTEIHSVLQKLG VQADTNTVLGELVKHGTATERERQTSPDPCPQLPLVPRGG
GTPKAPNLEPPLPEEEKEGSDLRPVVIDGSNVAMSHGNKEVFSCRGILLAVNWFLERGH
TDITVFVPSWRKEQPRPDVPITDQHILRELEKKKILVFTPSRRVGGKRVVCYDDRFIVKL

AYESDGIVVSNDTYRDLQGERQEWKRFIEERLLMYSFVNDKFMPPDDPLGRHGPSLDNF
 LRKKPLTLEHRKQPCPYGRKCTYGIKCRFFHPERPSCPQRSVADELARANALLSPPRAPSK
 DKNRRPSPSSQSSSLTESEQCSLDGKKLGAQASPGSRQEGLTQTYAPSGRSLAPSGGS
 GSSFPGPTDWLPQTLDSPYVSQDCLDSGIGSLESQMSELWGVRRGGGPGEPGPPRAPYTG
 YSPYGSELPATAAFSAFGRAMGAGHFSVPADYPPAPPAFPPREYWSEPYPLPPPTSVLQE
 PPVQSPGAGRSPWGRAGSLAKEQASVYTKLCGVFPFHLVEAVMGRFPQLLDPQQLAAEI
 LSYKSQHPSE

Пример последовательности роквина-1 человека показан далее:

SEQ ID NO: 17 (учетный номер UniParc UPI00001D7DA8)

MPVQAPQWTDFLSCPICQTFTDETIRKPISLGCGHTVCKMCLNKLHRKACPFDTQ
 TINTDIELLPVNSALLQLVGAQVPEQQPITLCSGVEDTKHYEEAKKCVEELALYLKPLSS
 ARGVGLNSTTQSVLSRPMQRKLVTLVHCQLVEEEGRIRAMRAARSLGERTVTELILQH
 NPQQLSSNLWAAVRARGCQFLGPAMQEEALKLVLLALEDGSALSRKVLVLFVVQRLEP
 RFPQASKTSIGHVVQLLYRASCFKVTKRDEDSSLMQLKEEFRTYEALRREHDSQIVQIA
 MEAGLRIAPDQWSSLLYGDQSHKSHMQSIIDKLQTPASFAQSVQELTIALQRTGDPANL
 NRLRPHLELLANIDPSPDAPPPTWEQLENGLVAVRTVVHGLVDYIQNHSSKKGADQQQPP
 QHSKYKTYMCRDMKQRGGCPRGASCTFAHSQEELEKFRKMKNKRLVPRRPLSASLGQL
 NEVGLPSAAILPDEGAVDLPSRKPPALPNGIVSTGNTVTQLIPRGTDPSYDSSLKPGKIDH
 LSSSAPGSPDDLLESVPKSSISALPVNPHSIPPRGPADLPPMPVTKPLQMVPRGSQLYPAQQ
 TDVYYQDPRGAAPPFEPAPYQQGMYTTPPPQCVSRFVRPPPSAPEPAPPYLDHYPPYLQ
 ERVNSQYGTQPQQYPPPIYPSHYDGRRVYPAPSYTREEIFRESPIPIEIPAAVPSYVPESR
 ERYQQIESYYPVAPHPTQIRPSYLREPPYSRLPPPPQPHPSLDELHRRRKEIMAQLEERKVI
 SPPPFAPSPTLPPTFHPEEFLDEDLKVAGKYKGNDYSQYSPWSCDTIGSYIGTKDAKPKD
 VVAAGSVEMMNVESKGMRDQRLDLQRRAAETSDDDLIPFGDRPTVSRFGAISRTSKTIY
 QGAGPMQAMAPQGAPTKSINISDYSPYGTHGGWGASPYSPHQNIPSQGHFSEERERISMS
 EVASHGKPLPSAEREQLRLELQQLNHQISQQTQLRGLEAVSNRLVLQREANTLAGQSQP
 PPPPPKWPGMISSEQLSLELHQVEREIGKRTRELSMENQCSLDMKSKLNTSKQAENGQP
 EPQNKVPAEDLTLTFSDVPNGSALTQENISLLSNKTSSLNLSLSEDPEGGGDNNDQSQRSGVT
 PSSAP

Пример последовательности HOIL 1 человека показан далее:

SEQ ID NO: 17 (учетный номер UniParc UPI000006F045)

MDEKTKKAEEMALSLTRAVAGGDEQVAMKCAIWLAEQRVPLSVQLKPEVSPTQ
 DIRLWVSVEDAQMHTVTIWLTVRPDMTVASLKDMVFLDYGFPPVLQQWVIGQRLARD
 QETLHSHGVRQNGDSAYLYLLSARNTSLNPQELQRERQLRMLEDLGFKDLTLQPRGPLE
 PGPPKPGVPQEPGRGQPDVPEPPPVGWQCPGCTFINKPTRPGCEMCCRARPEAYQVPA
 SYQPDEEERARLAGEEEALRQYQQRKQQQQEGNYLQHVQLDQQRSLVLNTEPAECPVCY
 SVLAPGEAVVLRECLHTFCRECLQGTIRNSQEAEVSCPFIDNTYSCSGKLLEREIKALLTP
 EDYQRFLDLGISIAENRSAFSYHCKTPDCKGWCFEEDDVNEFTCPVCFHVNCLLCKAIHE
 QMNCKEYQEDLALRAQNDVAARQTTEMLKVMLQQGEAMRCPCQIVVQKKDGCWDWI
 RCTVCHTEICWVTKGPRWGPGGPGDTSGGCRVNGIPCHPSCQNCH

Пример последовательности NIK человека показан далее:

SEQ ID NO: 18 (учетный номер UniParc UPI0000074220)

MAVMEMACPGAPGSAVGQQKELPKAKEKTPPLGKKQSSVYKLEAVEKSPVFCG
KWEILNDVITKGTAKEGSEAGPAAISIIAQAESENSQEFSPTFSERIFIAGSKQYSQSESLD
QIPNNVAHATEGKMARVCWKGKRRSKARKKRKKSSKSLAHAGVALAKPLPRTPEQE
SCTIPVQEDESPLGAPYVRNTPQFTKPLKEPGLGQLCFKQLGEGLRPALPRSELHKLISPL
QCLNHVWKLHHPQDGGPLPLPTHFPFYSRLPHFPFPHPLQPWKPHPLESFLGKLACVDS
QKPLPDPHLSKLACVDSPKPLPGPHLEPSCLSRGAHEKFSVEEYLVHALQGSVSSGQAHS
LTSLAKTWAARGSRSPKTEDNEGVLLTEKLKPVDEYEEVHWATHQLRLGRGS
FGEVHRMEDKQTGFQCAVKKVRLEVFRAEELMACAGLTSPRIVPLYGAVREGPWVNIF
MELLEGGSLGQLVKEQGCLPEDRALYYLGQALEGLEYLHSRRILHGDVKADNVLLSSD
GSHAALCDFGHAVCLQPDGLGKSLTGDYIPGTETHMAPEVVLGRSCDAKVDVWSSCC
MMLHMLNGCHPWTQFFRGPLCLKIASEPPPVREIPPSCAPLTAQAIQEGLRKEPIHRVSA
AELGGKVNRAQQVGGGLKSPWRGEYKEPRHPPPNQANYHQTTLHAQPRELSPRAPGPRP
AEETTGRAPKLQPPLPPEPPEPNKSPPLTLSKEESGMWEPLPLSSLEPAPARNPSSPERKAT
VPEQELQQLIEFLNSLSQPFSLLEEQEILSCLSIDSLSLSDSEKNPSKASQSSRDTLSSG
VHSWSSQAEARSSSWNMVLARGRPTDTPSYFNGVKVQIQSLNGEHLHIREFHRVKVGDI
ATGISSQIPAAAFSLVTKDGQPVRYDMEVPDSGIDLQCTLAPDGSFAWSWRVKHGOLEN
RP

Пример последовательности LIMA1α человека показан далее:

SEQ ID NO: 19 (учетный номер UniParc UPI000002A906)

MENCLGESRHEVEKSEISENTDASGKIEKYNVPLNRLKMMFEKGEPTQTKILRAQ
SRSASGRKISENSYSLDDLEIGPGQLSSSTFDSEKNESRRNLELPRLSETSIKDRMAKYQA
AVSKQSSSTNYTNELKASGGEIKIHKMEQKENVPPGPEVCITHQEGEKISANENSLAVRS
TPAEDDSRDSQVKSEVQQPVHPKPLSPDSRASSLSESSPPKAMKKFQAPARETCVECQKT
VYPMERLLANQQVFHISCFRCSYCNKLSLGTYASLHGRIYCKPHFNQLFKSKGNYDEG
FGHRPHKDLWASKNENEEILERPAQLANARETPHSPGVEDAPIAKVGVLAASMEAKASS
QQEKEDKPAETKKLRIAWPPPTELGSSGSALEEGIKMSKPKWPPPEDEISKPEVPEDVDLD
LKKLRRSSSLKERSRPFTVAASFQSTSVKSPKTVSPPIRGWSMSEQSEESVGGRAERK
QVENAKASKKNGNVGKTTWQNKESKGETGKRSKEGHSLEMENENLVENGADSDDED
NSFLKQQSPQEPKSLNWSSFVDNTFAEEFTTQNKQSQDVELWEGEVVKELSVEEQIKRN
RYYDEDEDEE

Термин «рак, связанный с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена, белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них, связанное с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с TAK1, рака, связанного с TRAF6, рака, связанного с TAB1, рака, связанного с TAB2, рака, связанного с TAB3, рака, связанного с MKK7, рака, связанного с IKKα, рака, связанного с

IKK β , рака, связанного с IKK γ , рака, связанного с I κ B α , рака, связанного с p50, рака, связанного с p65 (RelA), рака, связанного с c-Rel, и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с компонентом пути NF- κ B после комплекса CBM, представляет собой рак, связанный с IKK γ . Раковые заболевания, «связанные» с конкретным геном или белком, описанным в данном параграфе, относятся к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры указанных раковых заболеваний описаны в настоящем документе.

Пример последовательности TAK1 человека показан далее:

SEQ ID NO: 20 (учетный номер UniParc UPI000012EAD6)

MSTASAASSSSSSSAGEMIEAPSQVLNFEEDIDYKEIEVEEVVGRGAFGVVCKAKW
RAKDVAIKQIESESERKAFIVELRQLSRVNHPIVVKLYGACLNVPCLVMEYAEGGSLYN
VLHGAELPYTAAHAMSWCLQCSQGVAYLHSMQPKALIHRLDKPPNLLL VAGGTVL
KICDFGTACDIQTHMTNNKGSAAWMAPEVFEGSNYSEKCDVFSWGIIWEVITRRKPF
EIGGPAFRIMWAVHNGTRPPLIKNLPKPIESLMTRCWSKDPSQRPSMEEIVKIMTHLMRY
FPGADEPLQYPCQYSDEGQSN SATSTGSFMDIASTNTSNKSDTNMEQVPATNDTIKRL
KLLKNQAKQQSESGRLSLGASRGSSVESLPPTSEGKRMSADMSEIEARIAATTAYSKPKR
GHRKTASFIGNILDVPEIVISGNGQPRRRSIQDLTVTGTEPGQVSSRSSSPSVRMITTS
GPTS
EKPTRSHPWTPDDSTDNTGSDNSIPMAYLTLDHQLQPLAPCPNSKESMAVFEQHCKMA
QEYMKVQTEIALLLQRKQELVAELDQDEKDQQNTSRLVQEHKKLLDENKSLSTYYQQC
KKQLEVIRSQQQKRQGT

Пример последовательности TRAF6 человека показан далее:

SEQ ID NO: 21 (учетный номер UniParc UPI000000D924)

MSLLNCENSCGSSQSESDCCVAMASSCSAVTKDDSVGGTASTGNLSSSFMEEIQG
YDVEFDPPLESKYECPICLMALREAVQTPCGHRFCKACIKSIRDAGHKCPVDNEILLENQ
LFPDNFAKREILSLMVKCPNEGCLHKMELRHLEDHQAHCFA LMDCPQCQRPFQKFHIN
IHILKDCPRRQVSCDNCAASMAFEDKEIHDQNCPLANVICEYCNTILIREQMPNHYDLDC
PTAPIPCTFSTFGCHEKMQRNHLARHLQENTQSHMRMLAQAVHSLSVIPDSGYISEVRNF
QETIHQLEGR LVRQDHQIRELTAKMETQSMYVSELKRTIRTLEDKVAEIEAQQCNGIYIW
KIGNFGMHLKCQEEKEPVVIHSPGFYTGKPGYKLCMRLHLQLPTAQRCANYISLFVHTM
QGEYDSHLPWPFQGTIRLTILDQSEAPVRQNHEEIMDAKPELLAFQRPTIPRNPKGFGYV
TFMHLEALRQRTFIKDDTLLVRCEVSTRFDMGSLRREGFQPRSTDAGV

Пример последовательности TAB1 человека показан далее:

SEQ ID NO: 22 (учетный номер UniParc UPI0000136861)

MAAQRRSL LQSEQQPSWTDDLPLCHLSGVGSASNRSYSADGKGTE SHPPEDSWL
KFRSENNCFLYGVFN GYDGNRVTNFVAQRLSAELLLGQLNAEHA EADVRRVLLQAFDV
VERSFLESIDDA LAEKASLQSQLPEGVPQHQLPPQYQKILERLKT LEREISGGAMAVVAV

LLNNKLYVANVGTRALLCKSTVDGLQVTQLNVDHTTENEDELFRLSQLGLDAGKIKQ
 VGIICGQESTRRIGDYKVYGYTDIDLLSAAKSKPIIAEPEIHGAQPLDGVVTGFLVLMSEG
 LYKALEAAHGPGQANQEIAAMIDTEFAKQTS�DAVAQAVVDRVKRIHSDTFASGGERA
 RFCPRHEDMTLLVRNFGYPLGEMSQPTSPAPAAGGRVYPVSVPYSSAQSTSKTSVTLSL
 VMPSQGQMVNGAHSASTLDEATPTLTNQSPTLTLQSTNTHTQSSSSSSDGGGLFRSRPAHS
 LPPGEDGRVEPYVDFAEFYRLWSVDHGEQSVVTAP

Пример последовательности TAB2 человека показан далее:

SEQ ID NO: 23 (учетный номер UniParc UPI0000073C75)

MAQGSHQIDFQVLHDLRQKFPEVPEVVVSRCLQNNNNLDACCAVLSQESTRY
 LYGEGDLNFSDDSGISGLRNHMTSLNLDLQSQNIYHHGREGSRMNGSRTLTHSISDGQL
 QGGQSNSELFQQEPQTAPAQVPQGFNVFGMSSSSGASNSAPHLGFHLGSKGTSSLSQQT
 PRFNPIMVTLAPNIQTGRNTPTSLHHGVPPPVLNSPQGNISYIRPYITTPGGTTRQTQQHS
 GWVSQFNPMNPQQVYQPSQPGPWTTCPASNPLSHTSSQQPNQQGHQTSHVYMPISSPTT
 SQPPTIHSSGSSQSSAHSQYNIQNISTGPRKNQIEIKLEPPQRNNSKLRSSGPRTSSTSSSV
 NSQTLNRNQPTVYIAASPPNTDELMSRSQPKVYISANAATGDEQVMRNQPTLFISTNSGA
 SAASRNMSGQVSMGPAFIHHHPPKSRAIGNNSATSPRVVVTQPNTKYTFKITVSPNKPPA
 VSPGVVSPTFELTNLLNHPDHYVETENIQHLTDPTLAHVDRISETRKLMSGSDDAAYTQ
 ALLVHQKARMERLQRELEIQKKKLDKLGSEVNEMENNLTRRLKRSNSISQIPSLEEMQ
 QLRSCNRQLQIDIDCLTKEIDLFQARGPHFNPSAIHNFYDNIGFVGPVPPKPKDQRSIIKTP
 KTQDTEDEGAQWNCTACTFLNHPALIRCEQCEMPRHF

Пример последовательности TAB3 человека показан далее:

SEQ ID NO: 24 (учетный номер UniParc UPI0000071648)

MAQSSPQLDIQVLHDLRQRFPEIPEGVVSQCMLQNNNNLEACCRALSQESSKYL
 YMEYHSPDDNRMNRNRLLHINLGIHSPSSYHPGDGAQLNGGRTL VHSSSDGHIDPQHAA
 GKQLICLVQEPHSAPAVVAATPNYNPFFMNEQNRSAATPPSQPPQPSSMQTGMNPSA
 MQGPSPPPPPPSYMHIPRYSTNPITVTVSQNLPSGQTVPRALQILPQIPSNLYGSPGSIYIRQ
 TSQSSSGRQTPQSTPWQSSPQGPVPHYSQRPLPVYPHQQNYQPSQYSPKQQQIPQSAYHS
 PPPSQCPSPFSSPQHQQVQPSQLGHIFMPPSPSTTPHPYQQGPPSYQKQGSHSVAYLPYTA
 SSLSKGSMKKIEITVEPSQRPGTAINRSPSPISNQSPRNQHSLYTATTPSSSSPSRGISSQPK
 PPFVSNPVYITYTQPTGPSCTPSPSPRVIPNPTTVFKITVGRATTENLLNLVDQEERSAAPE
 PIQIPISVIPGSGGEKGSHKYQRSSSSGSDDYAYTQALLHQRARMERLAKQLKLEKEELE
 RLKSEVNGMEHDLMQRRLLRRVSCTTAIPTPEEMTRLRSMNRQLQINVDCTLKEVDLLQS
 RGNFDPKAMNNFYDNIEPGPVVPPKPSKKDSSDPCTIERKARRISVTSKVQADIHDTQAA
 AADEHRTGSTQSPRTQPRDEDYEGAPWNCDSCTFLNHPALNRCEQCEMPRYT

Пример последовательности MKK7 человека показан далее:

SEQ ID NO: 25 (учетный номер UniParc UPI000012F494)

MAASSLEQKLSRLEAKLKQENREARRRIDLNLDISPQRPRPTLQLPLANDGGSR
 PSSESSPQHPTPPARPRHMLGLPSTLFTPRSMESIEIDQKLQEIMKQTGYLTIGGQRYQAEI
 NDLENLGEMSGGTCGQVWKMRFRKTGHVIAVKQMRRSGNKEENKRILMDLDVVLKS
 HDCPYIVQCFGTFITNTDVFIAMELMGTCAEKLKKRMQGPPIPERILGKMTVAIVKALYYL

KEKHGVIHRDVKPSNILLDERGQIKLCDFGISGRLVDSKAKTRSAGCAAYMAPERIDPPD
PTKPDYDIRADVWSLGISLVELATGQFPYKNCKTDFEVLTKVLQEEPPLLPGHMGFSGD
FQSFVKDCLTKDHRKRPKYNKLLHESFIKRYETLEV DVASWFKDVMAKTESPRTSGVLS
QPHLPFFR

Пример последовательности ИКК α человека показан далее:

SEQ ID NO: 26 (учетный номер UniParc UPI000013D6C7)

MERPPGLRPGAGGPWEMRERLGTGGFGNVCLYQHRELDLKI AIKSCRLELSTKN
RERWCHEIQIMKKLNHANVVKACDVPEELNILHDPVLLAMEYCSGGDLRKLLNKPEN
CCGLKESQILSLLSDIGSGIRYLHENKIIHRDLKPENIVLQDVGKIIHKIIDLGYAKDVDQ
GSLCTSFVGT LQYLAPELFENKPYTATVDYWSFGTMVFECIAGYRPFLHHLQPFTWHEK
IKKKDPKCIFACEEMSGEVRFSHLPQPNSLCSLVVEPMENWLQLMLNWDPPQQRGGPV
DLTLKQPRCFVLMDHILNLKIVHILNMTSAKII SFLPPDESLHSLQSRIERETGINTGSQEL
LSETGISLDPRKPASQCVLDGVRGCD SYMVYLFDKSKTVYEGPFASRSLSDCVNYIVQD
SKIQLPIQLRKVWAEAVHYVSGLKEDYSRLFQGGQRAAML SLLRYNANLTKMKNTLISA
SQQLKAKLEFFHKSIQLDLERYSEQMTYGISSEKMLKAWKEME EKAHYAEVGVIGYLE
DQIMSLHAEIMELQKSPYGRRQGDLMESLEQRAIDLKQLKHRPSDHSYSDSTEMVKII
VHTVQSQDRVLKELFGHLSKLLGCKQKIIDLLPKVEVALSNIKEADNTVMFMQGKRQK
EIWHLLKIACTQSSARSLVGSSLEGAVTPQTS AWLPPTSAEHDHSLSCVVTPQDGETSAQ
MIEENLNCLGHLSTIIHEANEEQGNSMMNLDWSWLTE

Пример последовательности ИКК β человека показан далее:

SEQ ID NO: 27 (учетный номер UniParc UPI0000033729)

MSWSPSLTTQTCGAWEMKERLGTGGFGNVIRWHNQETGEQIAIKQCRQELSPRN
RERWCLEIQIMRRLTHPNVVAARDVPEGMQN LAPNDLPLLAMEYCQGGDLRKYL NQF
ENCCGLREGAILTLLSDIASALRYLHENRIIHRDLKPENIVLQQGEQRLIHKIIDLGYAKEL
DQGS LCTSFVGT LQYLAPELLEQQKYTVTVDYWSFGTLAFECITGFRPFLPNWQP VQWH
SKVRQKSEVDIVVSED LN GTVKFSSSLPYPNNLNSVL AERLEKWLQLMLMWHPRQRGT
DPTYGPNGCFKALDDILNLKL VHILNMVTGTIHTYPTVTEDESLQSLKARIQQDTGIPEED
QELLQEAGLALIPDKPATQCISDGKLN EGH TLDMDLVFLFDNSKIT YETQISPRPQPESVS
CILQEPKRNLAFFQLRKVWGQVWH SIQTLKEDCNRLQQGQRAAMMNL LRNN SCLSKM
KNSMASMSQQLKAKLDFFKTSIQIDLEKYSEQTEFGITSDKLLLAWREMEQAVELCGRE
NEVKLLVERMMALQTDIVDLQRSPMGRKQGGTLD DLEE QARELYRRLREKPRDQRTE
GDSQEMVRLLLQAIQSFEKKVRVIYTQLSKTVVCKQKALELLPKVEEVVSLMNEDEKT
VVRLQEKRQKELWNLLKIACSKVRGPVSGSPDSMNASRLSQPGQLMSQPSTASNSLPEP
AKKSEELVAEAHNLC TLLEN AIQDTVREQDQSFTALDWSWLQTEEEEHSCLEQAS

Пример последовательности ИКК γ человека показан далее:

SEQ ID NO: 28 (учетный номер UniParc UPI0000000CC4)

MNRHLWKSQ LCEMVQPSGGPAADQDVLGEESPLGKPAMLHLPSEQGAPETLQR
CLEENQELRDAIRQSNQILRERCEELLHFQASQREEKEFLMCKFQEARKL VERL GLEKLD
LKRQKEQALREVEHLKRCQQQMAEDKASVKAQVTSLLGELQESQSRLEAATKECQALE
GRARAASEQARQLESEREALQQQHSVQVDQLRMQGSVEAALRMERQAASEEKRLA

QLQVAYHQLFQEYDNHIKSSVVGSEKRGMQLEDLKQQLQQAEEALVAKQEVIDKLKE
EAEQHKIVMETVPVLKAQADIYKADFQAERQAREKLAEEKELLQEQLQREYSKLLK
ASCQESARIEDMRKRHVEVSQAPLPPAPAYLSSPLALPSQRRSPPEEPPDFCCPKCQYQA
PDMDTLQIHVMECIE

Неограничивающие примеры нарушения регуляции гена IKK γ или белка IKK γ описаны, например, в Courtois and Gilmore, Oncogene 25.51 (2006): 6831-6843.

Пример последовательности Ikb α человека показан далее:

SEQ ID NO: 29 (учетный номер UniParc UPI000004F0A9)

MFQAAERPQEWAMEGPRDGLKKERLLDDRHDSGLDSMKDEEYEQMVKELQEI
RLEPQEVPRGSEPWKQQLTEDGDSFLHLAIIHEEKALTMENVIRQVKGDLAFLNFQNNLQ
QTPLHLAVITNQPEIAEALLGAGCDPELRDFRGNTPLHLACEQGCLASVGVLTQSCCTPH
LHSILKATNYNGHTCLHLASIHGYLGIVELLVSLGADVNAQEPCNGRTALHLAVDLQNP
DLVSLLLKCGADVNRVTYQGYSPYQLTWGRPSTRIQQQLGQLTLENLQMLPESEDEESY
DTESEFTEFTEDELPHYDDCVFGGQRLTL

Пример последовательности p105 человека, который процессируется в p50, показан далее:

SEQ ID NO: 30 (учетный номер UniParc UPI000000D917)

MAEDDPYLGRPEQMFHLDPSLTHTIFNPEVFQPQMALPTDGPYLQILEQPKQRGF
RFRYVCEGPSHGGLPGASSEKNKKSYPQVKICNYVGPAAKVVVQLVTNGKNIHLHAHSLV
GKHCEDGICTVTAGPKDMVVGFANLGILHVTKKKVFETLEARMTEACIRGYNPGLLVH
PDLAYLQAEGGGDRQLGDREKELIRQAALQQTKEMDLSVVRLMFTAFLPDSTGSFTRR
LEPVVSDAIYDSKAPNASNLKIVRMDRTAGCVTGGEEIYLLCDKVQKDDIQIRFYEEEEEN
GGVWEGFGDFSPTDVHRQFAIVFKTPKYKDINITKPASVVFVQLRRKSDLETSEPKPFLYY
PEIKDKKEEVQRKRQKLMPNFSDFSFGGGSGAGAGGGGMFGSGGGGGGTGSTGPGYSFPH
YGFPTYGGITFHPGTTKSNAGMKHGTMDTESKKDPEGCDKSDDKNTVNLFGKVIETTE
QDQEPSEATVGNGEVTLYATGTKEESAGVQDNLFLEKAMQLAKRHANALFDYAVTG
DVKMLLAVQRHLTAVQDENGDSVLHLAIIHLHSQVRLDLEVTSGLISDDIINMRNDLY
QTPLHLAVITKQEDVVEDLLRAGADLSLLDRLGNSVLHLAAKEGHDKVLSILLKHKKA
ALLLDHPNGDGLNAIHLAMMSNSLPCLLLLVAAGADVNAQEQKSGRTALHLAVEHDNI
SLAGCLLLEGDAHV DSTTYDGTTPHIAAGRGSTRLAALLKAAGADPLVENFEPLYDLD
DSWENAGEDEGVVPGTTPLDMATSWQVFDILNGKPYEPEFTSDDLLAQGDMKQLAED
VKLQLYKLEIPDPDKNWATLAQKLGLILNNAFRLSPAPSKTMDNYEVSGGTVRELV
EALRQMGYTEAIEVIQAASSPVKTTSQAHSPLSPASTRQQIDELRDSDSVCDSGVETSFR
KLSFTESLTSGASLLTLNKMPhDYGQEGPLEGKI

Пример последовательности p65 человека показан далее:

SEQ ID NO: 31 (учетный номер UniParc UPI000013ED68)

MDELFLIFPAEPAQASGPYVEIIEQPKQRGMFRFRYKCEGRSAGSIPGERSTDTTK
THPTIKINGYTGP GTVRISLVTKDPPHRPHPELVGKDCRDGFYEALCPDRCIHSFQNLG
IQCVKKRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQVTVRDPSGRPLRLPP
VLSHPIFDNRAPNTAELKICRVNRNSGSLGGDEIFLLCDKVQKEDIEVYFTGPGWEARG

SFSQADVHRQVAIVFRTTPPYADPSLQAPVRVSMQLRRPSDRELSEPMEFQYLPDTDDRH
 RIEEKRKRTYETFKSIMKKSPFSGPTDPRPPRRIAVPSRSSASVPKPAPQYPFTSSLSTIN
 YDEFPTMVFPSPGQISQASALAPAPPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQAPAPVPVLAPGPPQ
 AVAPPAPKPTQAGEGTLSEALLQLQFDDDELGALLGNSTDPAVFTDLASVDNSEFQQLL
 NQGIPVAPHTTEPMLMEYPEAITRLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFSSIA
 DMDFSALLSQISS

Пример последовательности c-Rel человека показан далее:

SEQ ID NO: 32 (учетный номер UniParc UPI000013367B)

MASGAYNPYIEIEQPRQRGMRFRYKCEGRSAGSIPGEHSTDNNRTYPSIQIMNYY
 GKKGKVRITLVTKNDPYKPHPHDLVGKDCRDGYEAEFGQERRPLFFQNLGIRCVKKKE
 VKEAIIIRIKAGINPFNVPEKQLNDIEDCDLNVVRLCFQVFLPDEHGNLTALPPVVSNI
 YDNRAPNTAELRICRVNKNCGSVRGGDEIFLLCDKVQKDDIEVRFVLNDWEAKGIFSQA
 DVHRQVAIVFKTPPYCKAITEPVTVKMQLRRPSDQEVSESMDFRYLPDEKDTYGNKAK
 KQKTTLLFQKLCQDHVETGFRHVDQDGLELLTSGDPPTLASQSAGITVNFPERPRPGLLG
 SIGEGRYFKKEPNLFSHDAVVREMPGTGVSSQAESYYPSPGPISSGLSHHASMAPLPSSSW
 SSVAHPTPRSGNTNPLSSFSTRTLPSNSQGIPPFLRIPVGNDLNASNACIYNNADDIVGME
 ASSMPSADLYGISDPNMLSNCSVNMMTTSSDSMGETDNPRLLSMNLENPSCNSVLDPRD
 LRQLHQMSSSSMSAGANSNTTVFVSQSDAFEGSDFSCADNSMINESGPSNSTNPNSHGF
 VQDSQYSGIGSMQNEQLSDSFYEFFQV

Термин «рак, связанный с компонентом пути JNK после комплекса CBM» в настоящем документе относится к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции гена, белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них, связанное с компонентом пути JNK после комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с компонентом пути JNK после комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с JNK1, рака, связанного с JNK2, рака, связанного с JNK3, рака, связанного с фактором транскрипции MYD88, рака, связанного с фактором транскрипции AP-1, и их комбинаций. Раковые заболевания, «связанные» с конкретным геном или белком, описанным в данном параграфе, относятся к раковым заболеваниям, связанным с или включающим нарушение регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любой тип нарушения регуляции конкретного гена, конкретного белка или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры указанных раковых заболеваний описаны в настоящем документе.

Пример последовательности JNK1 человека показан далее:

SEQ ID NO: 33 (учетный номер UniParc UPI000012F17A)

MSRSKRDNNFYSVEIGDSTFTVLKRYQNLKPIGSGAQGIVCAAYDAILERNVAIK
 KLSRPFQNTAKRAYRELVLKCVNHKNIGLLNVFTTPQKSLEEFQDVYIVMELMDA
 NLCQVIQMELDHERMSYLLYQMLCGIKHLHSAGIIHRDLKPSNIVVKS DCTLKILDFGLA
 RTAGTSFMMPYVVTRYRRAPEVILGMGYKENVDLWSVGCIMGEMVCHKILFPGRDYI

DQWNKVIEQLGTPCPEFMKKLQPTVRTYVENRPKYAGYSFEKLPDVLFPADSEHNKL
KASQARDLLSKMLVIDASKRISVDEALQHPYINVWYDPSEAEAPPPKIPDKQLDEREHTI
EEWKELIYKEVMDLEERTKNGVIRGQPSPLGAAVINGSQHPSSSSSVNDVSSMSTDPTLA
SDTDSSLEAAAGPLGCCR

Пример последовательности JNK2 человека показан далее:

SEQ ID NO: 34 (учетный номер UniParc UPI000006E3AD)

MSDSKCDQSQFYSVQVADSTFTVLKRYQQLKPIGSGAQGIVCAAFDITVLGINVAV
KKLSRPFQNQTHAKRAYREL VLLKCVNHKNIISLLNVFTPQKTLEEFQDVYLVMEMLD
ANLCQVIHMELDHERMSYLLYQMLCGIKHLHSAGIIHRDLKPSNIVVKSDCTLKILDFGL
ARTACTNFMMPYVVTRYRRAPEVILGMGYKENVDIWSVGCIMGELVKGCVIFQGTDH
IDQWNKVIEQLGTPSAEFMKKLQPTVRNYVENRPKYPGIKFEELFPDWIFPSESERDKIKT
SQARDLLSKMLVIDPDKRISVDEALRHPYITVWYDPAEAEAPPPQIYDAQLEEREHAIEE
WKELIYKEVMDWEERSKNGVVKDQPSDAAVSSNATPSQSSSINDISSMSTEQTLASDTD
SSLDASTGPLEGCR

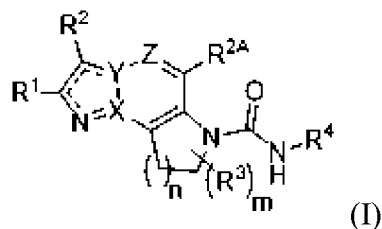
Пример последовательности JNK3 человека показан далее:

SEQ ID NO: 35 (учетный номер UniParc UPI0000049042)

MSLHFLYYCSEPTLDVKIAFCQGFQKQVDVSYIAKHYNMSKSKVDNQFYVSVEVG
DSTFTVLKRYQNLKPIGSGAQGIVCAAYDAVLDRNVAIKKLSRPFQNQTHAKRAYREL V
LMKCVNHKNIISLLNVFTPQKTLEEFQDVYLVMEMLDANLCQVIQMELDHERMSYLLY
QMLCGIKHLHSAGIIHRDLKPSNIVVKSDCTLKILDFGLARTAGTSFMMTPYVVTRYR
APEVILGMGYKENVDIWSVGCIMGEMVRHKILFPGRDYIDQWNKVIEQLGTPCPEFMK
KLQPTVRNYVENRPKYAGLTFPKLFPDSLFPADSEHNKLKASQARDLLSKMLVIDPAKR
ISVDDALQHPYINVWYDPAEVEAPPPQIYDKQLDEREHTIEEWKELIYKEVMNSEEKTK
NGVVKGQPSPSGAAVNSSESLPPSSSVNDISSMSTDQTLASDTDSSLEASAGPLGCCR

Соединения формулы (I)

В настоящем документе предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



где:

каждый  представляет собой простую или двойную связь;

X представляет собой N или C;

Y представляет собой N или C;

Z представляет собой N или CR⁵;

причем если один из X и Y представляет собой N, то другой из X и Y представляет собой C;

n равен 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил, $-NR^A R^B$ или C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и C1-C3 алкокси;

R^2 представляет собой водород, amino или галоген;

R^{2A} представляет собой водород, галоген или C1-C6 алкил;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, гидроксил, циано, C3-C6 циклоалкил, $-NR^A R^B$, 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом; C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил или C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано; или два R^3 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены с образованием оксогруппы или C3-C8 циклоалкила;

m равен 0, 1, 2 или 3;

R^4 представляет собой фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный гетероциклил или C3-C8 циклоалкил; причем каждая группа R^4 необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

R^5 представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил, $-NR^C R^D$ или C1-C3 алкил; и

каждый R^6 независимо выбран из галогена; циано; гидроксила; $-CO_2H$; $-N=(S=O)(C1-C3 \text{ алкил})_2$, $-S(=O)_p(C1-C3 \text{ алкила})$, $-NR^E R^F$; $-(C=O)NR^E R^F$; C1-C3 алкокси, необязательно замещенного amino, гидроксилом или $-(C=O)NR^E R^F$; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными R^X ; C1-C3 алкила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, $-NR^E R^F$, C1-C3 алкокси и C3-C6 циклоалкила; C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного гидроксилом; и $-(Q)_q$ -3-8-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами;

p равен 1 или 2;

Q представляет собой -O- или -NH-;

q равен 0 или 1;

каждый R^X независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, amino, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкила или C1-C6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C1-C3 алкокси и $-NR^G R^H$; и

R^A , R^B , R^C , R^D независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил, или R^A и R^B , или R^C и R^D совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила; и

R^E , R^F , R^G и R^H независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил или C3-C6 циклоалкил, или R^E и R^F , или R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси.

В некоторых вариантах реализации:

каждый --- представляет собой простую или двойную связь;

X представляет собой N или C;

Y представляет собой N или C;

Z представляет собой N или CR⁵;

причем если один из X и Y представляет собой N, то другой из X и Y представляет собой C;

n равен 1, 2 или 3;

R¹ представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил, -NR^AR^B или C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и C1-C3 алкокси;

R² представляет собой водород или галоген;

R^{2A} представляет собой водород;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, гидроксил, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил или C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси; или два R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены с образованием оксогруппы или C3-C8 циклоалкила;

m равен 0, 1, 2 или 3;

R⁴ представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-10-членный гетероциклил или C3-C8 циклоалкил; причем каждая группа R⁴ необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из R⁶;

R⁵ представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил, -NR^CR^D или C1-C3 алкил; и

каждый R⁶ независимо выбран из галогена; циано; -CO₂H; -NR^ER^F; -(C=O)NR^ER^F; C1-C3 алкокси; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного C1-C3 алкилом, необязательно замещенным гидроксилом, -NR^ER^F или C1-C3 алкокси; и 3-8-членного гетероциклила;

R^A, R^B, R^C, R^D независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил, или R^A и R^B, или R^C и R^D совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила; и

R^E и R^F независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил, или R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси.

В некоторых вариантах реализации пятичленное азотсодержащее кольцо, образованное отчасти X и Y, представляет собой гетероароматическое кольцо.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой C, и Y представляет собой C.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой N, и Y представляет собой

C.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой C, и Y представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации Z представляет собой N. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой CR⁵.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой C; Y представляет собой C; и Z представляет собой CR⁵. В некоторых вариантах реализации X представляет собой N; Y представляет собой C; и Z представляет собой CR⁵. В некоторых вариантах реализации X представляет собой C; Y представляет собой N; и Z представляет собой CR⁵. В некоторых вариантах реализации X представляет собой C; Y представляет собой C; и Z представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X представляет собой N; Y представляет собой C; и Z представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X представляет собой C; Y представляет собой N; и Z представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой галоген, циано, гидроксил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкил, -NR^AR^B или C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и C1-C3 алкокси.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой галоген или циано. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой хлор или циано. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой галоген. Например, R¹ представляет собой фтор. Например, R¹ представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой метокси или этокси.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой C1-C3 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой трифторметокси, дифторметокси или фторметокси.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой трифторметил или 2,2,2-трифторэтил.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой -NR^AR^B. В некоторых вариантах реализации R^A и R^B независимо представляют собой водород или C1-C3 алкил. В определенных вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород, и другой из R^A и R^B представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород, и другой из R^A и R^B представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой водород, и другой из R^A и R^B представляет собой этил. В определенных вариантах реализации R^A и R^B оба представляют собой водород. В определенных вариантах реализации R^A и R^B оба представляют собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^A и R^B оба

представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^A и R^B представляет собой метил, и другой из R^A и R^B представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^A и R^B оба представляют собой этил.

В некоторых вариантах реализации R^A и R^B совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла. В определенных вариантах реализации R^A и R^B совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации R^A и R^B совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации R^A и R^B совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 6-членного гетероцикла.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и C1-C3 алкокси. В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1 заместителем, выбранным из гидроксила и C1-C3 алкокси. В определенных из указанных вариантов реализации R^1 представляет собой метил, необязательно замещенный 1 заместителем, выбранным из гидроксила и C1-C3 алкокси. В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой этил, необязательно замещенный 1 заместителем, выбранным из гидроксила и C1-C3 алкокси. В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой. В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси (например, метокси). В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой гидроксиметил или метоксиэтил.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой незамещенный C1-C3 алкил (например, метил или этил).

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой галоген. Например, R^2 представляет собой фтор. Например, R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой амина.

В некоторых вариантах реализации R^{2A} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{2A} представляет собой галоген, например, R^{2A} представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации R^{2A} представляет собой C1-C6 алкил, такой как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации n равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации n равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации n равен 2 или 3. В некоторых вариантах реализации n равен 1 или 3. В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3.

В некоторых вариантах реализации m равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации m равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации m равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации m равен 0, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации m

равен 0, 1 или 3. В некоторых вариантах реализации m равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации m равен 0 или 2. В некоторых вариантах реализации m равен 0 или 3. В некоторых вариантах реализации m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации m равен 1 или 3. В некоторых вариантах реализации m равен 2 или 3. В некоторых вариантах реализации m равен 0. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой галоген, циано, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано, C1-C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано, C1-C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой незамещенный C1-C3 алкил или C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой циклопропил, метил, необязательно замещенный метокси, трифторметил, метокси или трифторметокси. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой циклопропил, метил, метоксиметил или трифторметил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой гидроксил, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси, или C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой гидроксил, циклопропил, метил, необязательно замещенный метокси, или трифторметил.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой гидроксил, циано, $-NR^A R^B$, 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом; C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано, или C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой гидроксил, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкил, замещенный C1-C3 алкокси, или C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой гидроксил, циано, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкил или C1-C3 галогеналкил.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой галоген. Например, R^3 представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси или C1-C3 галогеналкил.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой циано.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C3-

С6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой С3-С5 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой С3-С6 циклоалкил, и m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации, если m равен 2, то один из R^3 представляет собой С3-С6 циклоалкил, и другой R^3 не является С3-С6 циклоалкилом.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой $-NR^A R^B$. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой $-NR^A R^B$, и m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации, если m равен 2, то один R^3 представляет собой $-NR^A R^B$, и другой R^3 не является $-NR^A R^B$.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный С1-С3 алкилом. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный С1-С3 алкилом, и m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации, если m равен 2, то один R^3 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный С1-С3 алкилом, и другой R^3 не является 5-6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный С1-С3 алкилом. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный С1-С3 алкилом, и m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации, если m равен 2, то один R^3 представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный С1-С3 алкилом, и другой R^3 не является 5-6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой 5-6-членный гетероарил, и m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации, если m равен 2, то один R^3 представляет собой 5-6-членный гетероарил, и другой R^3 не является 5-6-членным гетероарилом.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой С1-С3 алкил, необязательно замещенный С1-С3 алкокси или циано. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой С1-С3 алкил. Например, R^3 представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой С1-С3 алкил, замещенный С1-С3 алкокси, таким как метокси, этокси, *n*-пропокси или изопропокси. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метоксиметил или метоксиэтил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой С1-С3 алкил, замещенный циано, такой как цианометил или 1- или 2-цианоэтил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой С1-С3 алкокси. Например, R^3 представляет собой метокси или этокси. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой С1-С3 галогеналкокси. Например, R^3 представляет собой трифторметокси, дифторметокси или фторметокси. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет

собой C1-C3 галогеналкил. Например, каждый R^3 представляет собой трифторметил или 2,2,2-трифторэтил.

В некоторых вариантах реализации m равен 1, и R^3 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано. В некоторых вариантах реализации m равен 1, и R^3 представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации m равен 1, и R^3 представляет собой C1-C3 алкил, замещенный C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 алкил, замещенный C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации m равен 1, и R^3 представляет собой C1-C3 алкил, замещенный циано. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 алкил, замещенный циано.

В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси, группы R^3 представляют собой геминальные C1-C3 алкильные группы, каждая из которых необязательно замещена C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации одна группа R^3 представляет собой метил или метоксиметил.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 алкокси, и m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации, если m равен 2, то один R^3 представляет собой C1-C3 алкокси, и другой R^3 не является C1-C3 алкокси. В определенных из указанных вариантов реализации C1-C3 алкокси представляет собой метокси.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 галогеналкокси, и m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации, если m равен 2, то один R^3 представляет собой C1-C3 галогеналкокси, и другой R^3 не является C1-C3 галогеналкокси. В определенных из указанных вариантов реализации C1-C3 галогеналкокси представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 галогеналкил, и m равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации, если m равен 2, то один R^3 представляет собой C1-C3 галогеналкил, и другой R^3 не является C1-C3 галогеналкилом. В определенных из указанных вариантов реализации C1-C3 галогеналкил представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах реализации m равен 2, и группы R^3 являются геминальными. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 независимо представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации группы R^3 представляют собой

В некоторых вариантах реализации m равен 1, и R^3 представляет собой метил, метоксиметил, трифторметил или циклопропил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и один R^3 представляет собой метил, и другой R^3 представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и один R^3 представляет собой циклопропил, и другой R^3 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах реализации m равен 1, и каждый R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, каждый R^3 представляет собой метил, и группы R^3 представляют собой геминальные метильные группы. В некоторых вариантах

реализации каждый R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации m равен 1, и R^3 представляет собой метоксиметил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и один R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и один R^3 представляет собой метоксиметил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, каждый R^3 представляет собой метил, и группы R^3 представляют собой геминальные метильные группы. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и группы R^3 представляют собой геминальные метильные и метоксиметильные группы.

В некоторых вариантах реализации m равен 2, и группы R^3 являются геминальными. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и каждый R^3 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации группы R^3 представляют собой геминальные трифторметильные группы. В некоторых вариантах реализации m равен 2, один R^3 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано, и другой R^3 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, один R^3 представляет собой C1-C3 алкил, замещенный C1-C3 алкокси, и другой R^3 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, один R^3 представляет собой C1-C3 алкил, и другой R^3 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, один R^3 представляет собой метил, и другой R^3 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, один R^3 представляет собой метоксиметил, и другой R^3 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации группы R^3 представляют собой геминальные метильные и трифторметильные группы. В некоторых вариантах реализации группы R^3 представляют собой геминальные метоксиметильные и трифторметильные группы. В некоторых вариантах реализации m равен 2, один R^3 представляет собой метил, и другой R^3 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации m равен 2, один R^3 представляет собой метоксиметил, и другой R^3 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации группы R^3 представляют собой геминальные метильные и циклопропильные группы. В некоторых вариантах реализации группы R^3 представляют собой геминальные метоксиметильные и циклопропильные группы. В некоторых вариантах реализации m равен 2, один R^3 представляет собой трифторметил, и другой R^3 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации группы R^3 представляют собой геминальные трифторметильные и циклопропильные группы.

В некоторых вариантах реализации m равен 2, и два R^3 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены с образованием оксогруппы. В некоторых вариантах реализации m равен 2, и два R^3 совместно образуют C3-C8 циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил).

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный гетероцикл или C3-C8 циклоалкил; причем каждая группа R^4 необязательно замещена 1-2 независимо выбранными R^6 . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-10-членный

[illegible]

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенил или 5-членный гетероарил; причем каждая группа R^4 необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^6 . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил; причем каждая группа R^4 необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^6 . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой нафтил или 9-10-членный гетероарил; причем каждая группа R^4 необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^6 .

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенил, 5-членный гетероарил или циклопентил; причем каждая группа R^4 необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^6 . В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенил, 6-членный гетероарил, циклопентил или циклогексил; причем каждая группа R^4 необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из

В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероарил представляет собой 3-пиридил, 4-пиридил или 4-пиридазинил. В некоторых вариантах реализации являющийся R^4 5-6-членный гетероарил представляет собой 3-пиридил или 4-пиридил. В некоторых вариантах реализации являющийся R^4 5-6-членный гетероарил представляет собой пиридонил.

из R^6 представляют собой фтор. В некоторых вариантах реализации два из R^6 представляют собой хлор. В некоторых вариантах реализации три из R^6 представляют собой галоген. В некоторых вариантах реализации три из R^6 представляют собой фтор. В некоторых вариантах реализации три из R^6 представляют собой хлор. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-CO_2H$.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-N=(S=O)(C1-C3 \text{ алкил})_2$. Например, по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-N=(S=O)(\text{метил})_2$.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-S(=O)_p(C1-C3 \text{ алкил})$ (например, $-S(=O)_p(\text{метил})$). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-S(=O)(C1-C3 \text{ алкил})$ (например, $-S(=O)(\text{метил})$). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-S(=O)_2(C1-C3 \text{ алкил})$ (например, $-S(=O)_2(\text{метил})$).

В некоторых вариантах реализации p равен 1. В некоторых вариантах реализации p равен 2.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-NR^E R^F$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-(C=O)NR^E R^F$.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкокси, необязательно замещенный амино, гидроксилом или $-(C=O)NR^E R^F$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой незамещенный C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкокси, замещенный амино, гидроксилом или $-(C=O)NR^E R^F$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкокси, замещенный амино. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкокси, замещенный гидроксилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкокси, замещенный $-(C=O)NR^E R^F$.

В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой метокси или этокси.

В некоторых вариантах реализации R^E и R^F независимо представляют собой водород или C1-C3 алкил. В определенных вариантах реализации один из R^E и R^F представляет собой водород, и другой из R^E и R^F представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации один из R^E и R^F представляет собой водород, и другой из R^E и R^F представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^E и R^F представляет собой водород, и другой из R^E и R^F представляет собой этил. В определенных вариантах реализации R^E и R^F оба представляют собой водород. В определенных вариантах реализации R^E и R^F оба представляют собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах

реализации R^E и R^F оба представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^E и R^F представляет собой метил, и другой из R^E и R^F представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F оба представляют собой этил. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F независимо представляют собой водород или С3-С6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F независимо представляют собой водород или циклопропил. В некоторых вариантах реализации один из R^E и R^F представляет собой водород, и другой из R^E и R^F представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного С1-С3 алкилом или С1-С3 алкокси. В определенных вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-членного гетероцикла, необязательно замещенного С1-С3 алкилом или С1-С3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5-членного гетероцикла, необязательно замещенного С1-С3 алкилом или С1-С3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного С1-С3 алкилом или С1-С3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного С1-С3 алкилом или С1-С3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного С1-С3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием незамещенного 4-6-членного гетероцикла.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой С1-С3 галогеналкил. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой трифторметил, дифторметил или 2,2,2-трифторэтил. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой трифторметил или 2,2,2-трифторэтил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой дифторметил.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой С1-С3 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой трифторметокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой дифторметокси.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^X . В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^X . В

гидроксила, C1-C3 алкокси или C1-C6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C1-C3 алкокси и $-NR^GR^H$. В некоторых вариантах реализации каждый R^X независимо выбран из гидроксила или C1-C6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C1-C3 алкокси и $-NR^GR^H$. В некоторых вариантах реализации каждый R^X независимо выбран из гидроксила или C1-C2 алкила, необязательно замещенного 1-3 (например, 1-2) заместителями, независимо выбранными из гидроксила, метокси и диметиламино. В некоторых вариантах реализации каждый R^X независимо выбран из гидроксила или C1-C4 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C1-C3 алкокси и $-NR^GR^H$.

В некоторых вариантах реализации R^G и R^H независимо представляют собой водород или C1-C3 алкил. В определенных вариантах реализации один из R^G и R^H представляет собой водород, и другой из R^G и R^H представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации один из R^G и R^H представляет собой водород, и другой из R^G и R^H представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^G и R^H представляет собой водород, и другой из R^G и R^H представляет собой этил. В определенных вариантах реализации R^G и R^H оба представляют собой водород. В определенных вариантах реализации R^G и R^H оба представляют собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^G и R^H оба представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^G и R^H представляет собой метил, и другой из R^G и R^H представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^G и R^H оба представляют собой этил. В некоторых вариантах реализации R^G и R^H независимо представляют собой водород или C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^G и R^H независимо представляют собой водород или циклопропил. В некоторых вариантах реализации один из R^G и R^H представляет собой водород, и другой из R^G и R^H представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси. В определенных вариантах реализации R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-членного гетероцикла, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5-членного гетероцикла, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного C1-C3 алкилом. В некоторых вариантах

реализации R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, замещенного C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием незамещенного 4-6-членного гетероциклила.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, $-NR^E R^F$, C1-C3 алкокси и C3-C6 циклоалкила. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный гидроксилом.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-NR^E R^F$ или C1-C3 алкокси. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой метил, необязательно замещенный гидроксилом, $-NR^E R^F$ или C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой гидроксиметил, 2-аминоэтил или метоксиэтил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой этил, необязательно замещенный гидроксилом, $-NR^E R^F$ или C1-C3 алкокси.

В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси. В определенных вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием незамещенного 4-6-членного гетероциклила.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-(Q)_q$ -3-8-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-O$ -3-8-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-NH$ -3-8-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-(Q)_q$ -3-8-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-(Q)_q$ -3-8-членный гетероциклил, замещенный 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами. В некоторых вариантах реализации R^6

представляет собой $-(Q)_q$ -3-8-членный гетероцикл, замещенный C1-C3 алкилом. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-(Q)_q$ -3-8-членный гетероцикл, замещенный 2 независимо выбранными C1-C3 алкилами. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-(Q)_q$ -3-8-членный гетероцикл, замещенный 3 независимо выбранными C1-C3 алкилами.

В некоторых вариантах реализации q равен 0. В некоторых вариантах реализации q равен 1.

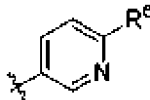
В некоторых вариантах реализации Q представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации Q представляет собой -NH-.

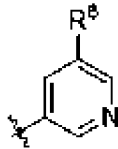
В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 3-8-членный гетероцикл. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 3-членный гетероцикл. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 4-членный гетероцикл. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 5-членный гетероцикл. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом, являющийся членом кольца, выбранный из O, S и NH. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой тетрагидрофуранил (например, 2-тетрагидрофуранил). В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 6-членный гетероцикл. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 7-членный гетероцикл. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из R^6 представляет собой 8-членный гетероцикл.

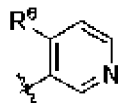
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой пиридил, пиримидинил, пиазинил, пирролил или имидазолил; каждый из которых замещен 2 R^6 : один R^6 представляет собой триазолил, имидазолил, оксазолил, пиазолил или пирролидинил; и другой R^6 представляет собой метокси, трифторметил, трифторметокси, хлор или циано. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой пиридил, пиримидинил или пиазинил; каждый из которых замещен 2 R^6 : один R^6 представляет собой триазолил, имидазолил, оксазолил, пиазолил или пирролидинил; и другой R^6 представляет собой метокси, трифторметил, трифторметокси, хлор или циано. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой пиридил, замещенный 2 R^6 : один R^6 представляет собой триазолил, имидазолил или оксазолил; и другой R^6 представляет собой метокси, трифторметил, трифторметокси, хлор или циано. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой пиридил или фенил; каждый из которых замещен 2 R^6 : один R^6 представляет собой триазолил или пиазолил, каждый из которых необязательно замещен гидроксиметилом, метилом, гидроксилом, гидроксипропилом, циано или метокси; и другой R^6 представляет собой метокси, трифторметил, трифторметокси, дифторметил, хлор или циано.

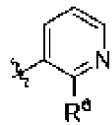
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3-пиридил или 4-

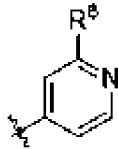
пиридил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^6 .

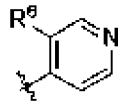
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

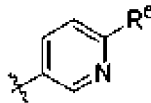
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

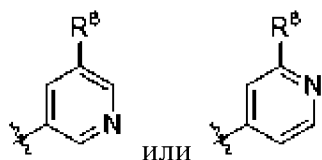
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

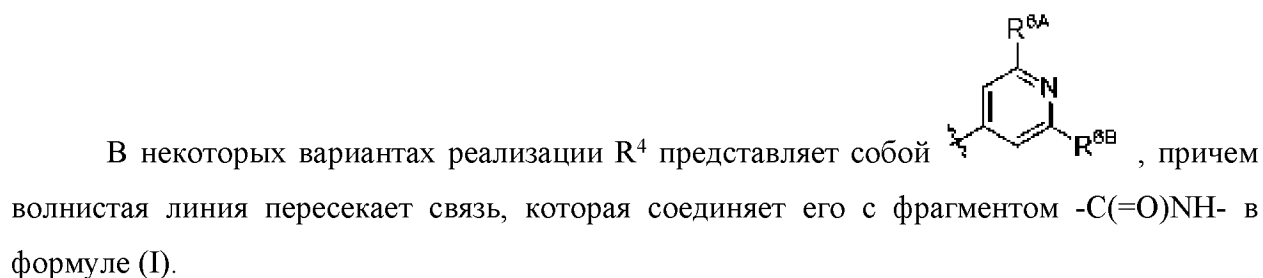
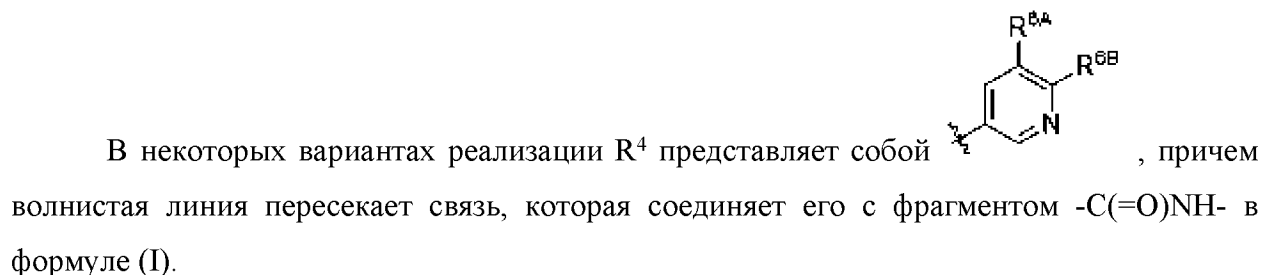
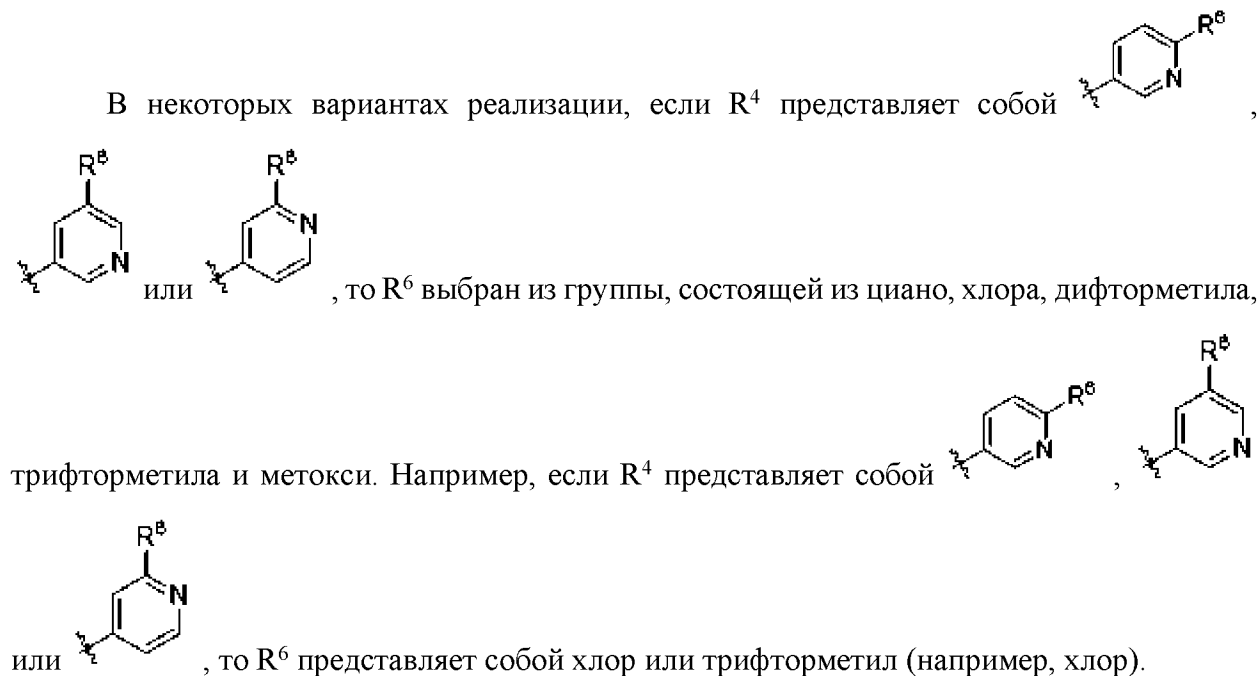
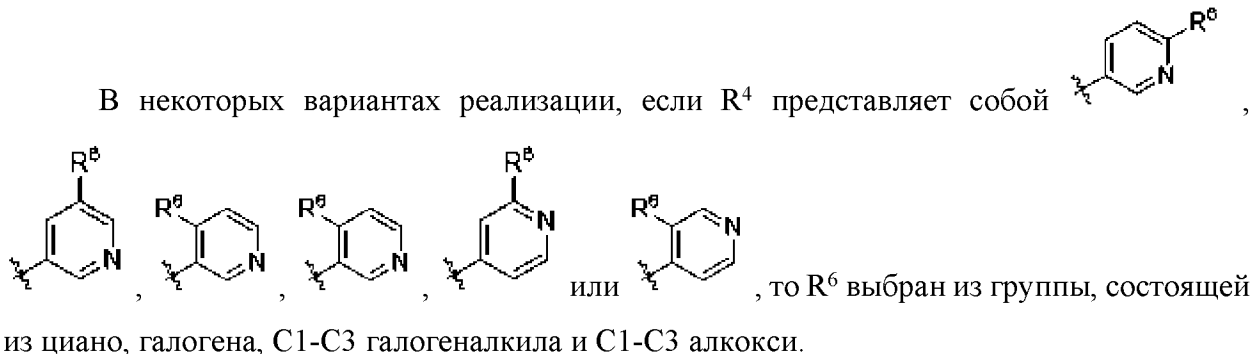
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

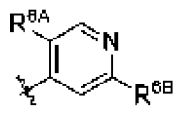
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

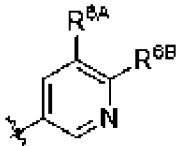
В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой ,

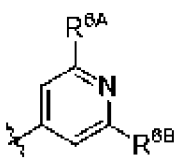
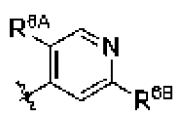


или , то R^6 выбран из группы, состоящей из циано, галогена, C1-C3 галогеналкила и C1-C3 алкокси.



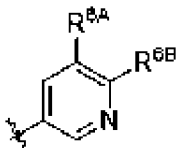
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

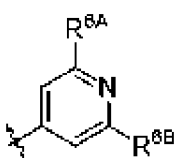
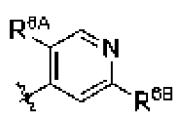
В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой ,

 или , то

R^{6A} выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и C1-C3 галогеналкила; и

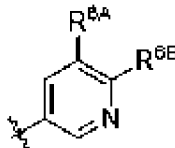
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного циано, амина или C1-C3 алкилом, необязательно замещенным гидроксильной группой или $-NR^E R^F$; $-(C=O)NR^E R^F$; C1-C3 алкокси; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; циано; и C1-C3 алкила.

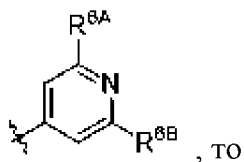
В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой ,

 или , то

R^{6A} выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, незамещенного C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и C1-C3 галогеналкила; и

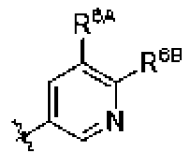
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного циано, гидроксильной группой, $-N(S=O)(C1-C3 \text{ алкил})_2$, C1-C3 алкокси, C1-C3 алкилом, необязательно замещенным 1-2 заместителями, независимо выбранным из гидроксильной группы, C1-C3 алкокси и $-NR^G R^H$ или амина; $-(C=O)NR^E R^F$; C1-C3 алкокси; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; циано; C1-C3 алкила; и $-(Q)_q$ -3-8-членного гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами.

В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой  или

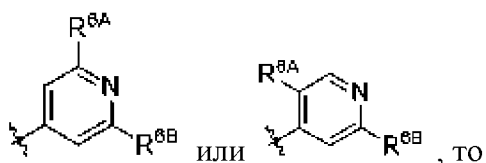


R^{6A} выбран из группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, трифторметила; и

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-4-он-2-ила, тетразол-5-ила, 2-метилтетразол-5-ила, 1-метилтетразол-5-ила, имидазол-1-ила, 1-метилимидазол-3-ила, 1-метил-5-аминоимидазол-3-ила, 3-метилимидазол-2-он-1-ила, 1-метилпиразол-3-ила, 1-метилпиразол-5-ила, пиррол-1-ила, тиазол-2-ила, изотиазолидин-2-ил-1,1-диоксида, пирролидин-2-он-1-ила, оксазол-2-ила, оксадиазол-2-ила, 2-аминопиримидин-4-ила, $-(C=O)4$ -метилпиперазин-1-ила, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-(C=O)NHCH_3$, метокси, этокси, диформетокси, метила, циано.

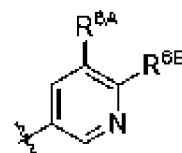


В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой



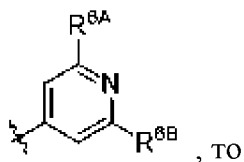
R^{6A} выбран из группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, трифторметила; и

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-4-он-2-ила, тетразол-5-ила, 2-метилтетразол-5-ила, 1-метилтетразол-5-ила, имидазол-1-ила, 1-метилимидазол-3-ила, 1-метил-5-аминоимидазол-3-ила, 3-метилимидазол-2-он-1-ила, 1-метилпиразол-3-ила, 1-метилпиразол-5-ила, пиррол-1-ила, тиазол-2-ила, изотиазолидин-2-ил-1,1-диоксида, пирролидин-2-он-1-ила, оксазол-2-ила, оксадиазол-2-ила, 2-аминопиримидин-4-ила, $-(C=O)4$ -метилпиперазин-1-ила, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-(C=O)NHCH_3$, метокси, этокси, диформетокси, трифторметила, метила и циано.



В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой

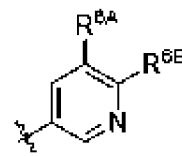
или



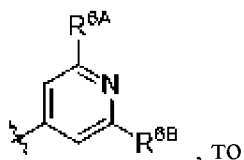
R^{6A} выбран из группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, дифторметила, трифторметила; и

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-гидроксиметил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(1,2-дигидроксиэтил)-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(1-гидроксиэтил)-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метоксиметил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-метокси-1,2,3-триазол-2-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 4-диметиламинометил-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-4-он-2-ила, тетразол-5-ила, 2-метилтетразол-5-ила, 1-метилтетразол-5-ила, имидазол-1-ила, пиразол-1-ила, 5-цианопиразол-1-ила, 1-метилимидазол-3-ила, 1-метил-5-аминоимидазол-3-ила, 3-метилимидазол-2-он-1-ила, 1-метилпиразол-3-ила, 1-метилпиразол-5-ила, пиррол-1-ила, тиазол-2-ила, изотиазолидин-2-ил-1,1-диоксида, пирролидин-2-он-1-ила, оксазол-2-ила, оксадиазол-2-ила, 2-аминопиримидин-4-ила, 2-тетрагидрофуранила, $-(C=O)-4$ -метилпиперазин-1-ила, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-(C=O)NHCH_3$, $-N=(S=O)(метил)_2$, метокси, этокси, дифторметокси, метила, циано.

В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой

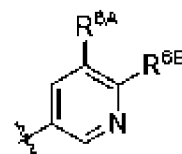


или



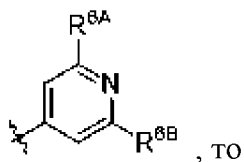
R^{6A} выбран из группы, состоящей из: циано, хлора и трифторметила; и

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила и 1,2,4-триазол-4-он-2-ила.



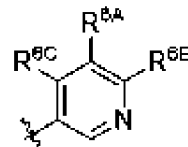
В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой

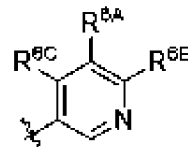
или

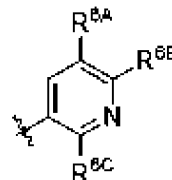


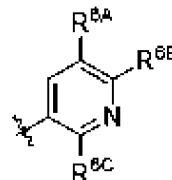
R^{6A} представляет собой хлор; и

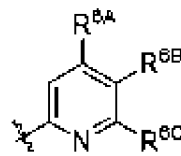
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 1,2,3-триазол-1-ила и 1,2,4-триазол-4-он-2-ила.

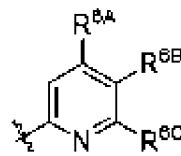


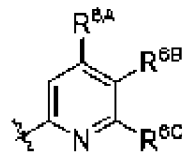
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

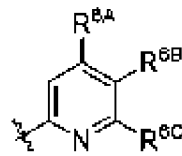


В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).



В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

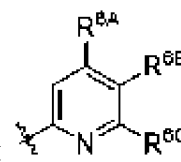


В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой , то

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и C1-C3 галогеналкила;

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного циано, C1-C3 алкилом или амино; $-(C=O)NR^E R^F$; C1-C3 алкокси; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; циано; и C1-C3 алкила; и

R^{6C} выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкила и $-(Q)_q$ -3-8-членного гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами.

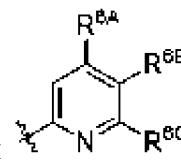


В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, трифторметила;

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-4-он-2-ила, тетразол-5-ила, 2-метилтетразол-5-ила, 1-метилтетразол-5-ила, имидазол-1-ила, 1-метилимидазол-3-ила, 1-метил-5-аминоимидазол-3-ила, 3-метилимидазол-2-он-1-ила, 1-метилпиразол-3-ила, 1-метилпиразол-5-ила, пиррол-1-ила, тиазол-2-ила, изотиазолидин-2-ил-1,1-диоксида, пирролидин-2-он-1-ила, оксазол-2-ила, оксадиазол-2-ила, 2-аминопиримидин-4-ила, $-(C=O)4$ -метилпиперазин-1-ила, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-(C=O)NHCH_3$, метокси, этокси, дифторметокси, метила, циано; и

R^{6C} выбран из группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, метила, трифторметила и пирролидин-3-илокси.

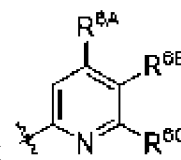


В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, хлора и трифторметила;

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: метокси, 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила и 1,2,4-триазол-4-он-2-ила; и

R^{6C} выбран из группы, состоящей из: циано, хлора, метила, трифторметила и пирролидин-3-илокси.



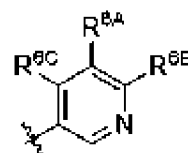
В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой

R^{6A} представляет собой хлор;

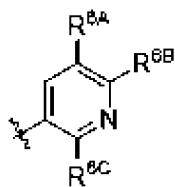
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: метокси, 1,2,3-триазол-2-ила, 1,2,4-триазол-4-он-2-ила; и

R^{6C} выбран из группы, состоящей из: циано, хлора, метила, трифторметила и пирролидин-3-илокси.

В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой



или



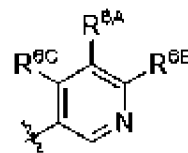
, то

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и C1-C3 галогеналкила;

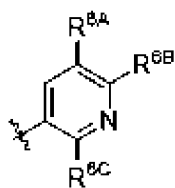
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного циано, C1-C3 алкилом или амино; $-(C=O)NR^E R^F$; C1-C3 алкокси; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; циано; и C1-C3 алкила; и

R^{6C} выбран группы, состоящей из: циано, галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и C1-C3 галогеналкила.

В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой



или



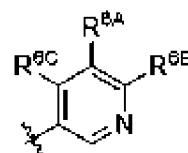
, то

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, трифторметила;

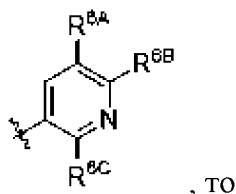
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-4-он-2-ила, тетразол-5-ила, 2-метилтетразол-5-ила, 1-метилтетразол-5-ила, имидазол-1-ила, 1-метилимидазол-3-ила, 1-метил-5-аминоимидазол-3-ила, 3-метилимидазол-2-он-1-ила, 1-метилпиразол-3-ила, 1-метилпиразол-5-ила, пиррол-1-ила, тиазол-2-ила, изотиазолидин-2-ил-1,1-диоксида, пирролидин-2-он-1-ила, оксазол-2-ила, оксадиазол-2-ила, 2-аминопиримидин-4-ила, $-(C=O)-4$ -метилпиперазин-1-ила, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-(C=O)NHCH_3$, метокси, этокси, дифторметокси, метила, циано; и

R^{6C} выбран из группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, метила и трифторметила.

В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой



или

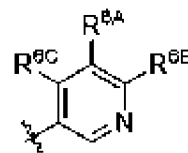


R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, хлора и трифторметила;

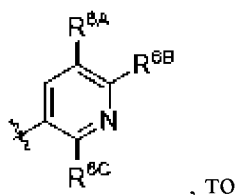
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила и 1,2,4-триазол-4-он-2-ила; и

R^{6C} выбран из группы, состоящей из: циано, хлора, метила и трифторметила.

В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой



или

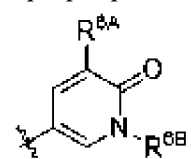


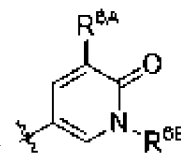
R^{6A} представляет собой хлор;

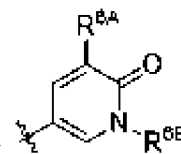
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила и 1,2,4-триазол-4-он-2-ила;

и

R^{6C} выбран из группы, состоящей из: циано, хлора, метила и трифторметила.

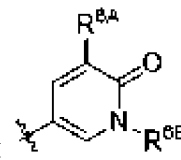
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , причем волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).



В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой , то

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и C1-C3 галогеналкила;

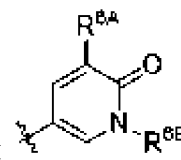
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: C1-C3 алкила и C1-C3 галогеналкила.



В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, трифторметила;

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: метила, этила, дифторметила и трифторметила.



В некоторых вариантах реализации, если R^4 представляет собой

R^{6A} представляет собой хлор; и

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: трифторметила и дифторметила.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой галоген. Например, R^5 представляет собой фтор. Например, R^5 представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой метокси или этокси.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C1-C3 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой трифторметокси, дифторметокси или фторметокси.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C1-C3 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой трифторметил или 2,2,2-трифторэтил.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой $-NR^C R^D$. В некоторых вариантах реализации R^C и R^D независимо представляют собой водород или C1-C3 алкил. В определенных вариантах реализации один из R^C и R^D представляет собой водород, и другой из R^C и R^D представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации один из R^C и R^D представляет собой водород, и другой из R^C и R^D представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^C и R^D представляет собой водород, и другой из R^C и R^D представляет собой этил. В определенных вариантах реализации R^C и R^D оба представляют собой водород. В определенных вариантах реализации R^C и R^D оба представляют собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^C и R^D оба представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации один из R^C и R^D представляет собой метил, и другой из R^C и R^D представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^C и R^D оба представляют собой этил.

В некоторых вариантах реализации R^C и R^D совместно с атомом азота, к которому

они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла. В определенных вариантах реализации R^C и R^D совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации R^C и R^D совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5-членного гетероцикла. В некоторых вариантах реализации R^C и R^D совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 6-членного гетероцикла.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах реализации

X представляет собой N;

Y представляет собой C;

Z представляет собой N;

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой водород;

R^{2A} представляет собой водород;

m равен 2, и R^3 независимо представляют собой незамещенный C1-C3 алкил или C1-C3 галогеналкокси;

n равен 1; и

R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из C1-C3 галогеналкила, и 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^X .

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой хлор или фтор.

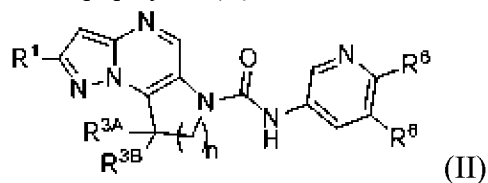
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации R^{2A} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации каждый R^3 является геминальным. В некоторых вариантах реализации один R^3 представляет собой незамещенный C1-C3 алкил, и другой R^3 представляет собой C1-C3 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации один R^3 представляет собой метил, и другой R^3 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой незамещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой незамещенный 1,2,3-триазалил.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



где:

n равен 1 или 2;

R^1 представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил, $-NR^A R^B$ или C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и C1-C3 алкокси;

R^{3A} представляет собой галоген, гидроксил, циано, C3-C6 циклоалкил, $-NR^A R^B$, 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом; C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил или C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано;

R^{3B} представляет собой галоген, гидроксил, циано, C3-C6 циклоалкил, $-NR^A R^B$, 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом; C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил или C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано;

или R^{3A} и R^{3B} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены с образованием оксогруппы или C3-C8 циклоалкила;

каждый R^6 независимо выбран из галогена; циано; гидроксила; $-CO_2H$; $-N=(S=O)(C1-C3 \text{ алкил})_2$, $-S(=O)_p(C1-C3 \text{ алкила})$, $-NR^E R^F$; $-(C=O)NR^E R^F$; C1-C3 алкокси, необязательно замещенного амина, гидроксидом или $-(C=O)NR^E R^F$; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными R^X ; C1-C3 алкила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, $-NR^E R^F$, C1-C3 алкокси и C3-C6 циклоалкила; C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного гидроксидом; и $-(Q)_q$ -3-8-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами;

p равен 1 или 2;

Q представляет собой -O- или -NH-;

q равен 0 или 1;

каждый R^X независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, амина, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкила или C1-C6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C1-C3 алкокси и $-NR^G R^H$; и

R^A и R^B независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил, или R^A и R^B совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила; и

R^E , R^F , R^G и R^H независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил или C3-C6 циклоалкил, или R^E и R^F , или R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси.

В некоторых вариантах формулы (II):

n равен 1;

R^1 представляет собой водород, галоген или циано;

один из R^{3A} и R^{3B} представляет собой галоген, гидроксил, циано, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил или C1-C3 алкил,

необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано; и другой из R^{3A} и R^{3B} представляет собой C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил или C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано;

каждый R^6 независимо выбран из галогена; циано; гидроксила; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{N}=(\text{S}=\text{O})(\text{C1-C3 алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_p(\text{C1-C3 алкила})$, $-\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$; $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$; C1-C3 алкокси, необязательно замещенного амина, гидроксилом или $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными R^{X} ; C1-C3 алкила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, $-\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$, C1-C3 алкокси и C3-C6 циклоалкила; и C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного гидроксилом;

p равен 1 или 2;

каждый R^{X} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, амина, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкила или C1-C6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C1-C3 алкокси и $-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{H}}$; и

R^{E} , R^{F} , R^{G} и R^{H} независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил или C3-C6 циклоалкил, или R^{E} и R^{F} , или R^{G} и R^{H} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси.

В некоторых вариантах формулы (II):

n равен 2;

R^1 представляет собой водород, галоген или циано;

один из R^{3A} и R^{3B} представляет собой галоген, гидроксил, циано, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил или C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано; и другой из R^{3A} и R^{3B} представляет собой C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил или C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано;

каждый R^6 независимо выбран из галогена; циано; гидроксила; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{N}=(\text{S}=\text{O})(\text{C1-C3 алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_p(\text{C1-C3 алкила})$, $-\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$; $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$; C1-C3 алкокси, необязательно замещенного амина, гидроксилом или $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными R^{X} ; C1-C3 алкила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, $-\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$, C1-C3 алкокси и C3-C6 циклоалкила; и C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного гидроксилом;

p равен 1 или 2;

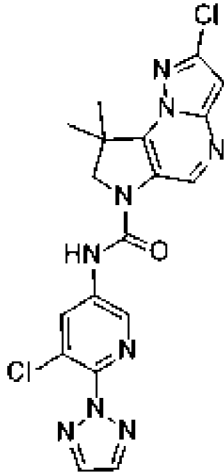
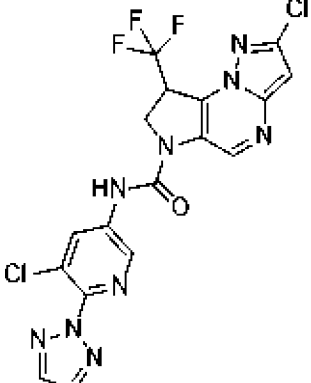
каждый R^{X} независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, амина, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкила или C1-C6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C1-C3 алкокси и $-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{H}}$; и

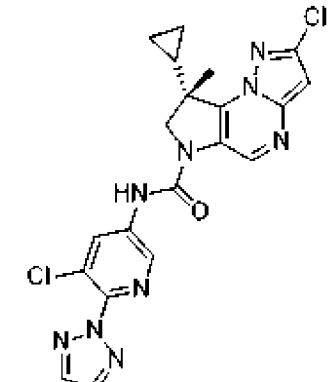
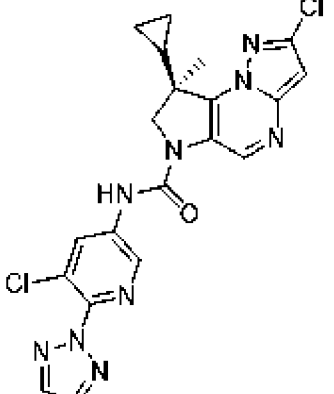
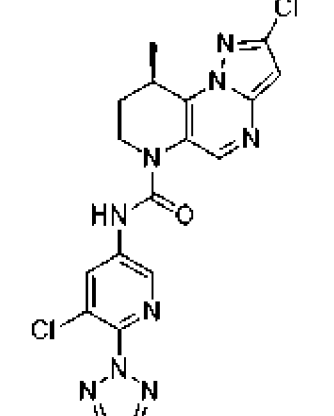
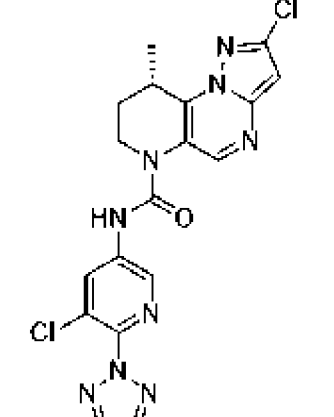
R^{E} , R^{F} , R^{G} и R^{H} независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил или C3-C6

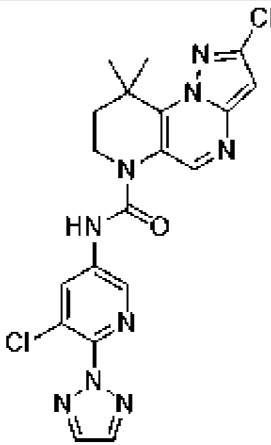
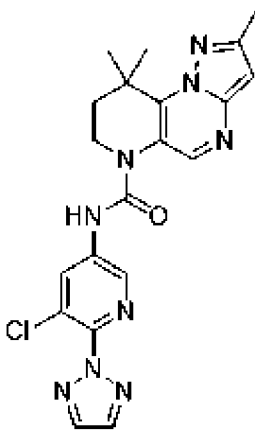
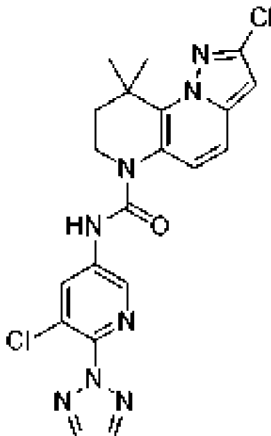
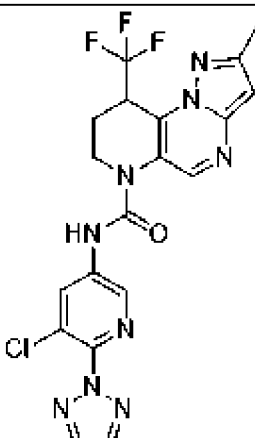
циклоалкил, или R^E и R^F , или R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси.

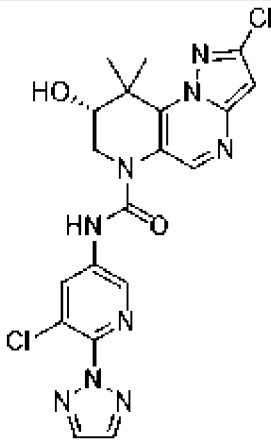
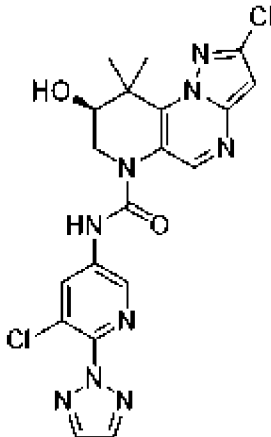
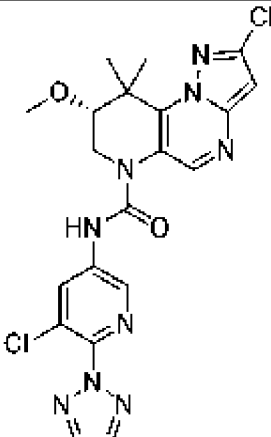
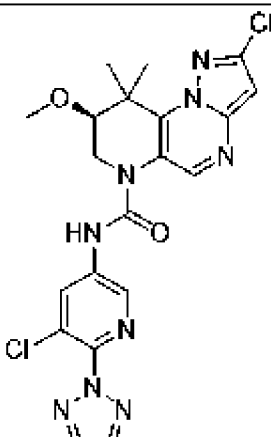
В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль. Если не указано иное, то (1) предполагается, что стереохимическая конфигурация каждого стереоцентра, показанная при помощи связи, обозначенной пунктиром или клином, и/или конфигурация соседних заместителей согласно правилу CIP (Кана-Ингольда-Прелога) является относительной; и (2) любой стереоцентр, валентности которого заполнены связями, которые не изображены при помощи пунктира или клина, представляет собой смесь стереохимических конфигураций данного стереоцентра. Например, соединения **3** и **4** являются энантиомерами, но при этом неизвестно, какой из них является (R)-энантиомером, а какой - (S)-энантиомером. В другом примере соединения **33** и **34** представляют собой диастереомеры, в которых абсолютная конфигурация стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, неизвестна, но стереоцентр в тетрагидрофурильной группе имеет относительную конфигурацию (т.е. стереоцентр в тетрагидрофуриле в одном из соединений **33** и **34** имеет (R)-конфигурацию, и стереоцентр в тетрагидрофуриле в другом из соединений **33** и **34** имеет (S)-конфигурацию).

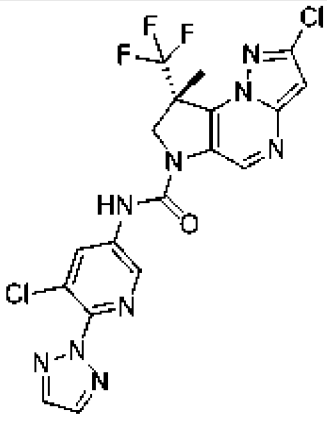
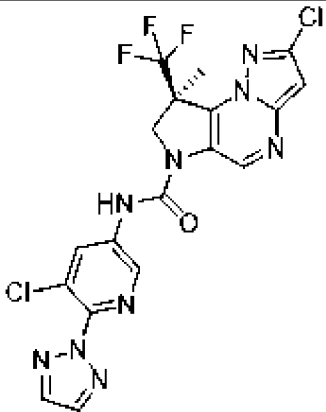
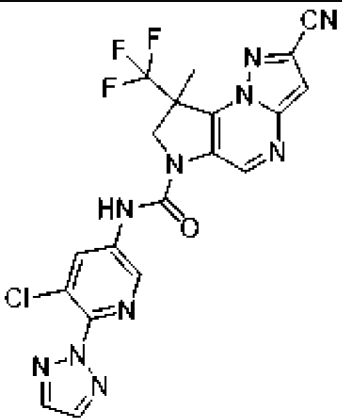
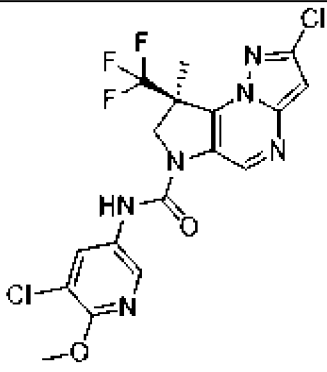
Таблица 1

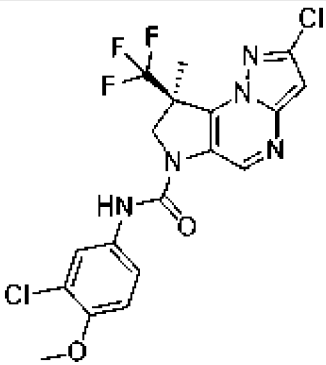
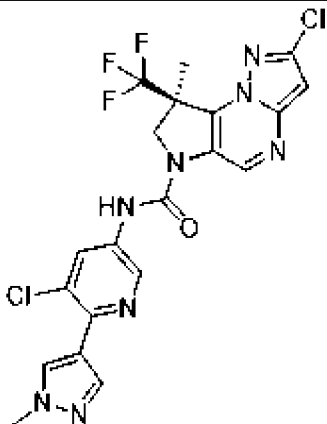
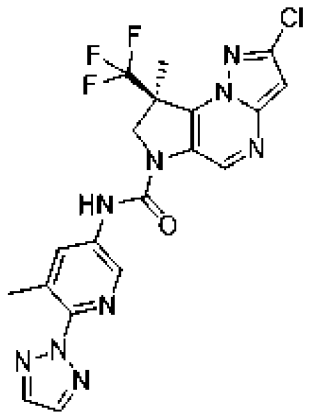
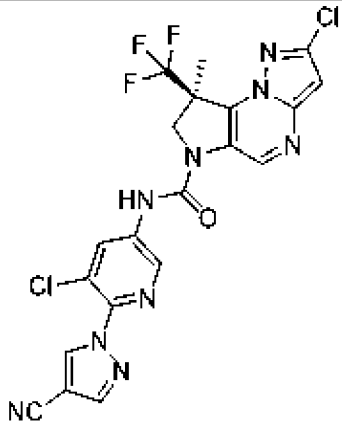
Номер соединения	Структура
1	
2	

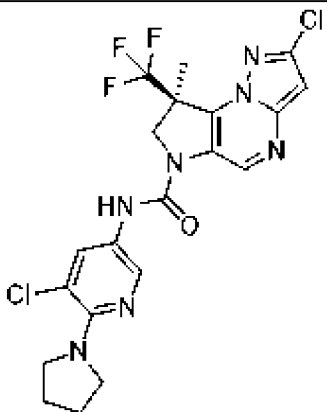
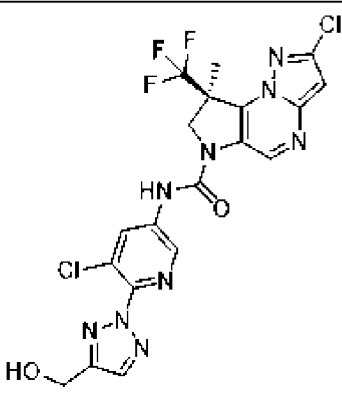
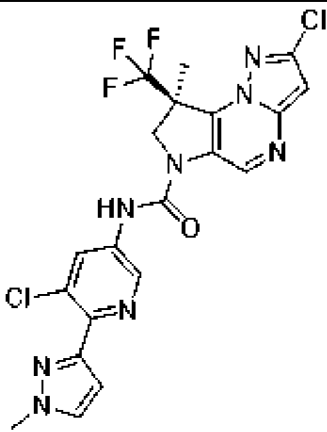
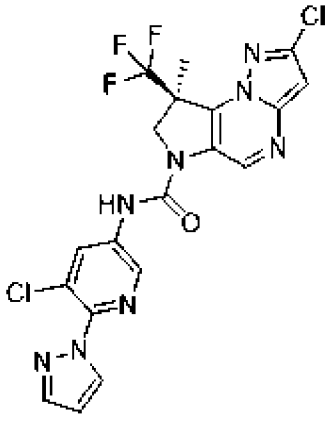
3	 <chem>Clc1cc2nc3cc(Cl)cc3n2c1C(=O)Nc4cc5nnc5cc4C6CC6</chem>
4	 <chem>Clc1cc2nc3cc(Cl)cc3n2c1C(=O)Nc4cc5nnc5cc4[C@H]6CC6</chem>
5	 <chem>Clc1cc2nc3cc(Cl)cc3n2c1C(=O)Nc4cc5nnc5cc4C6CC6</chem>
6	 <chem>Clc1cc2nc3cc(Cl)cc3n2c1C(=O)Nc4cc5nnc5cc4[C@H]6CC6</chem>

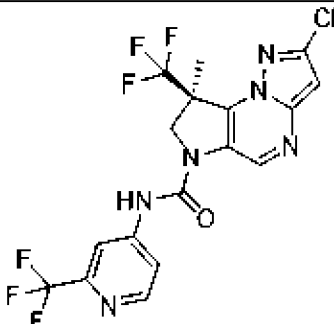
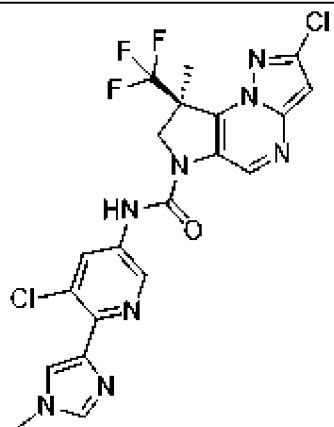
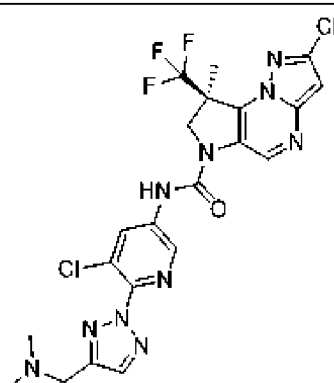
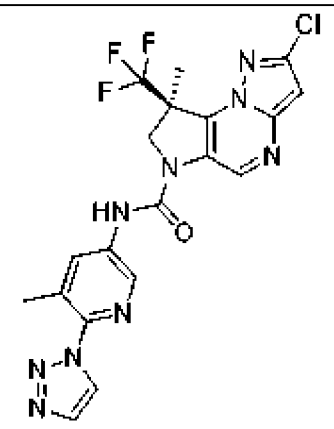
7	 <chem>Clc1cc(Cl)nc2nc(Cl)c1C(=O)N2C3=CC=CC=C3N4C=CC=C5C(=C4)N(C)CCN5C</chem>
8	 <chem>CC1=CC=CC=C1N2C=CC=C3C(=C1)N(C)CCN3C2C(=O)N4C=CC=C5C(=C4)N(C)CCN5C</chem>
9	 <chem>Clc1cc(Cl)nc2nc(Cl)c1C(=O)N2C3=CC=CC=C3N4C=CC=C5C(=C4)N(C)CCN5C</chem>
10	 <chem>FC(F)C1=CC=CC=C1N2C=CC=C3C(=C1)N(C)CCN3C2C(=O)N4C=CC=C5C(=C4)N(C)CCN5C</chem>

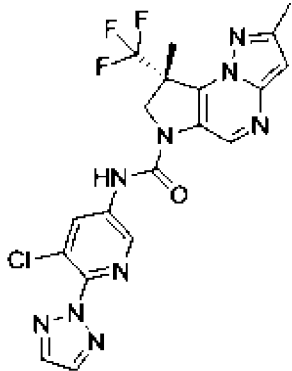
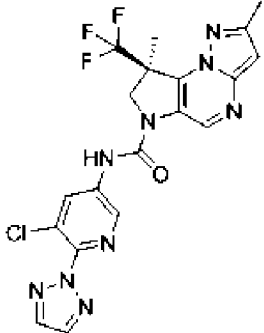
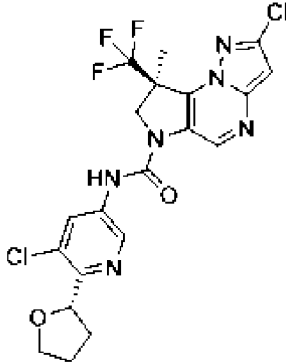
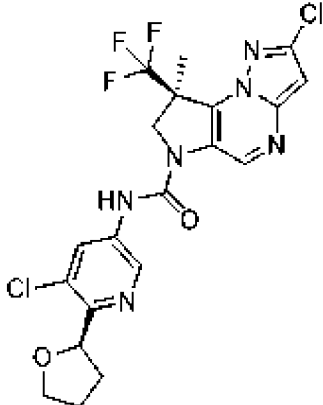
11	
12	
13	
14	

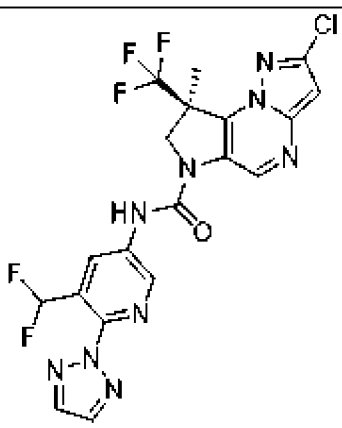
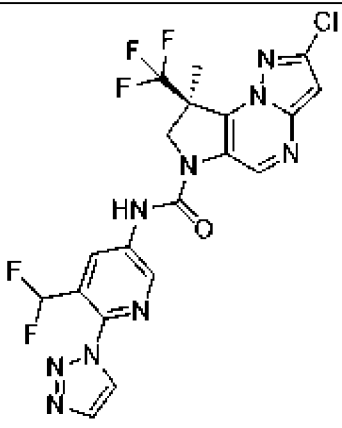
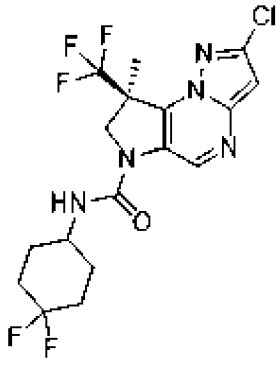
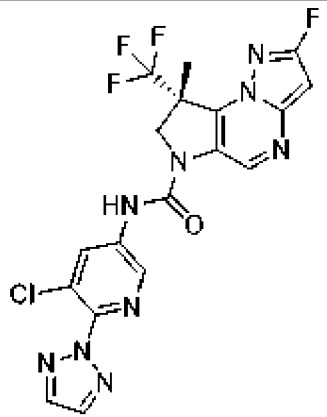
15	 Абсолютная стереохимия
16	 Абсолютная стереохимия
17	
18	 Абсолютная стереохимия

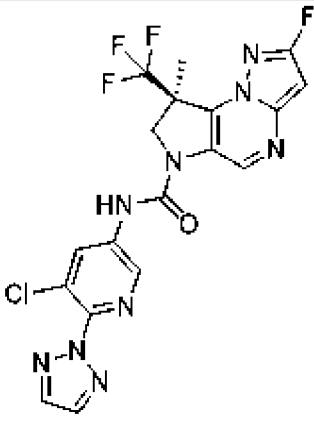
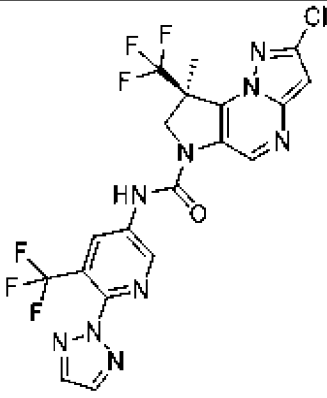
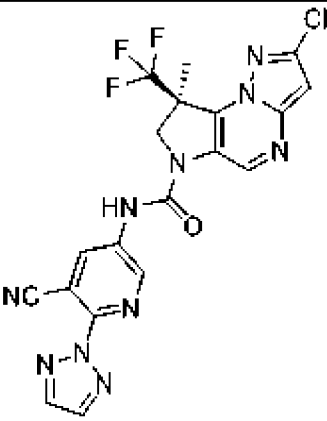
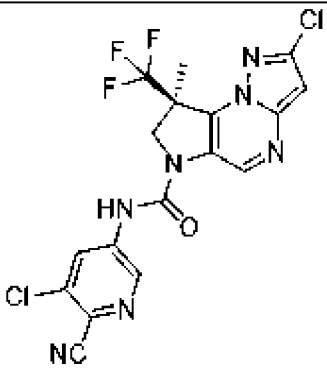
19	 Абсолютная стереохимия
20	 Абсолютная стереохимия
21	 Абсолютная стереохимия
22	 Абсолютная стереохимия

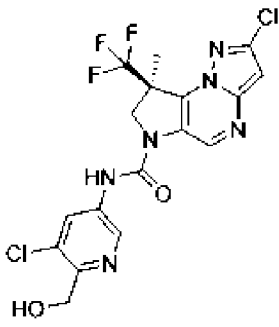
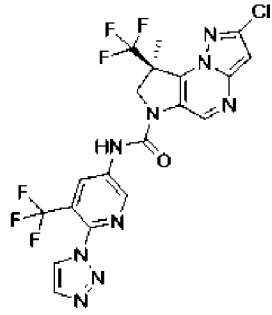
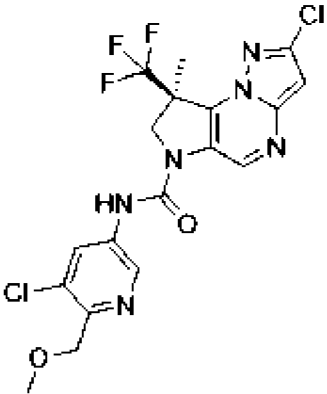
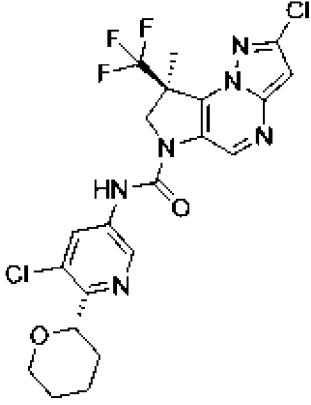
23	 Абсолютная стереохимия
24	 Абсолютная стереохимия
25	 Абсолютная стереохимия
26	 Абсолютная стереохимия

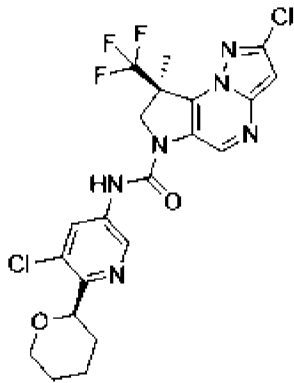
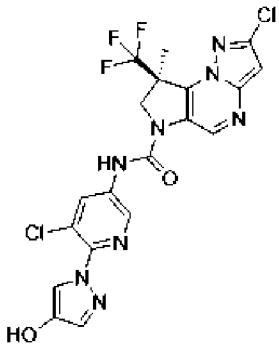
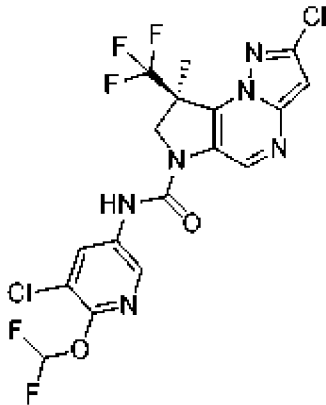
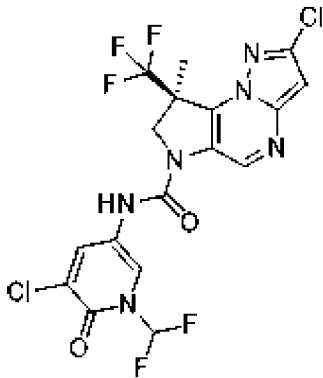
27	 Абсолютная стереохимия
28	 Абсолютная стереохимия
29	 Абсолютная стереохимия
30	 Абсолютная стереохимия

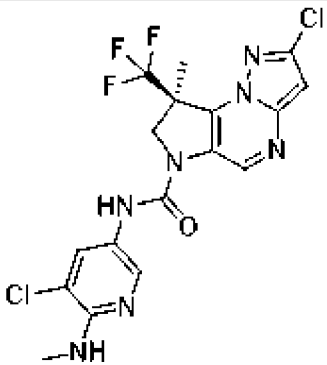
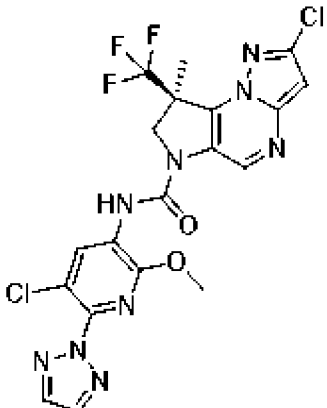
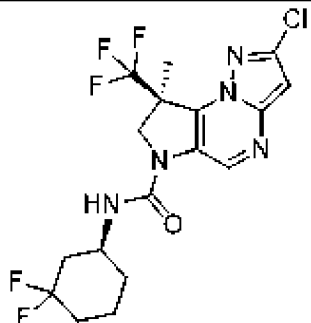
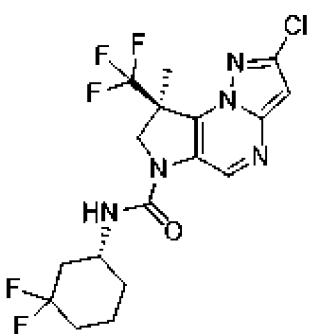
31	
32	
33	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
34	

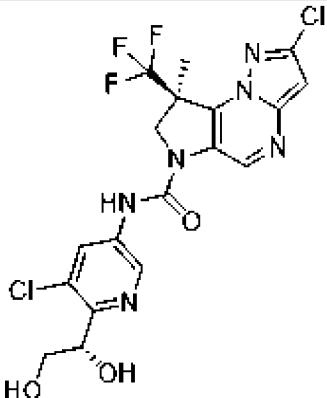
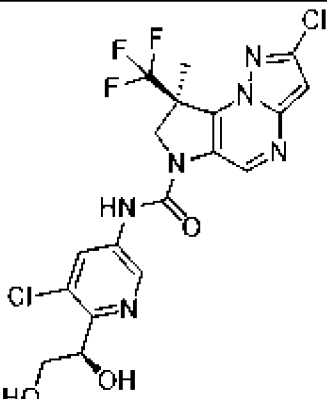
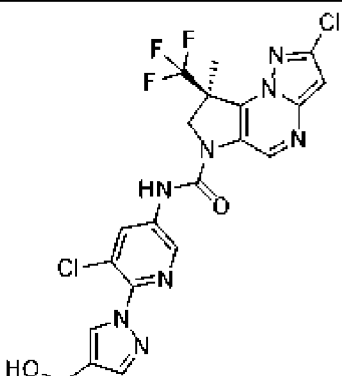
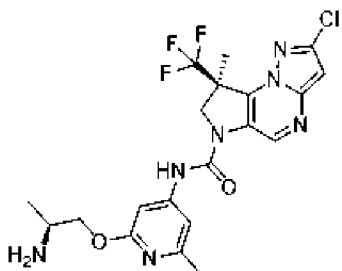
	Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифтомметилу, является абсолютной
35	 Абсолютная стереохимия
36	 Абсолютная стереохимия
37	 Абсолютная стереохимия
38	 Абсолютная стереохимия

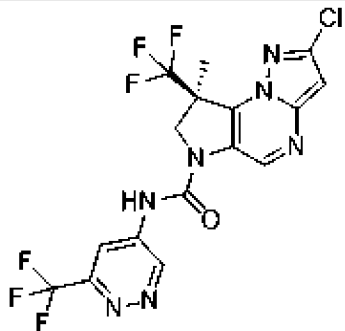
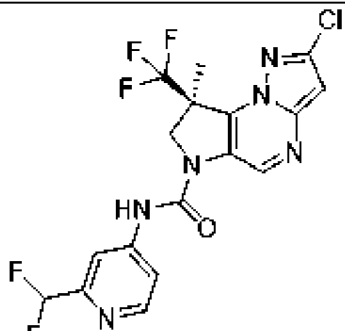
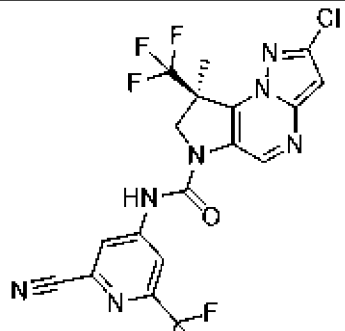
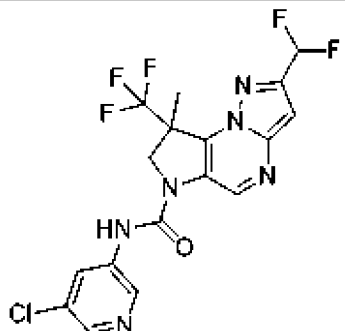
39	 Абсолютная стереохимия
40	 Абсолютная стереохимия
41	 Абсолютная стереохимия
42	 Абсолютная стереохимия

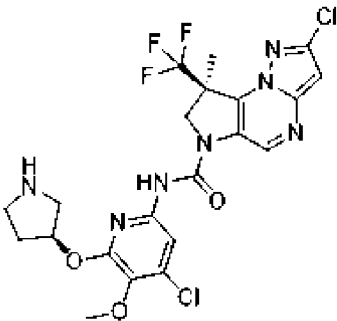
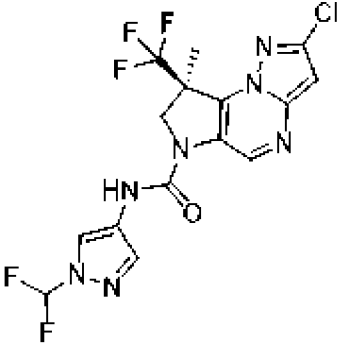
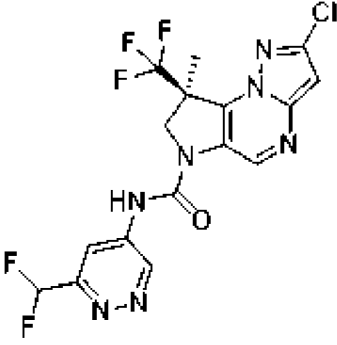
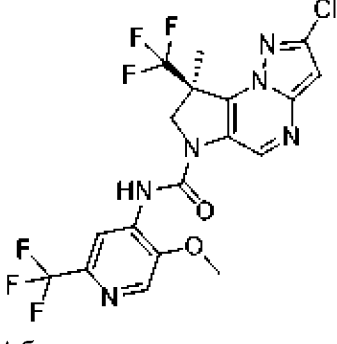
43	 Абсолютная стереохимия
44	 Абсолютная стереохимия
45	 Абсолютная стереохимия
46	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной

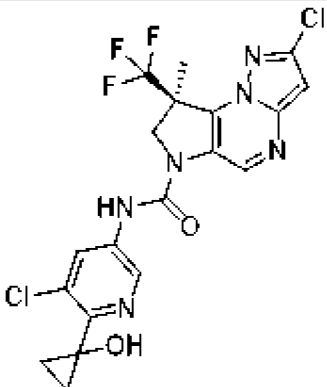
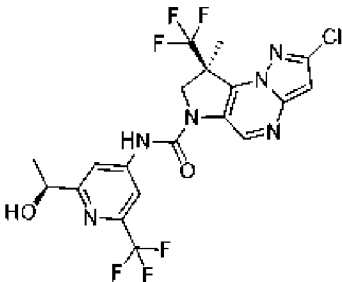
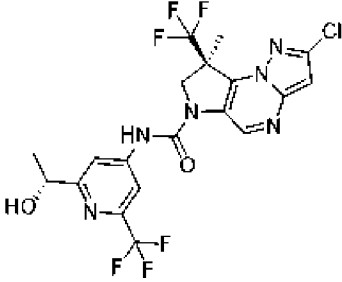
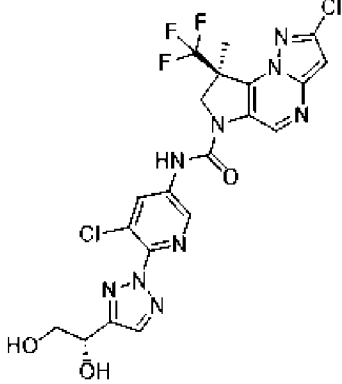
47	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифтометилу, является абсолютной
48	 Абсолютная стереохимия
49	 Абсолютная стереохимия
50	 Абсолютная стереохимия

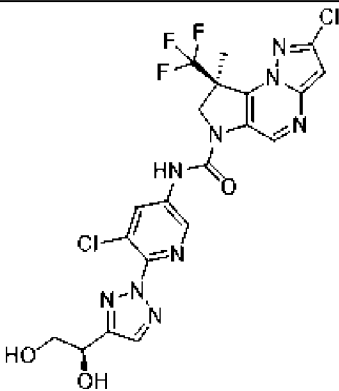
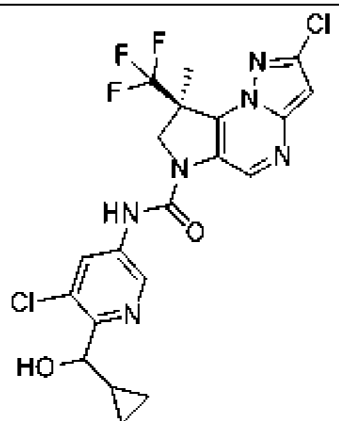
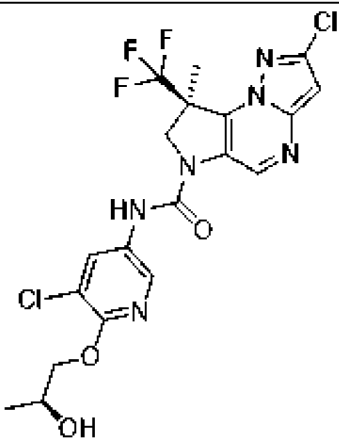
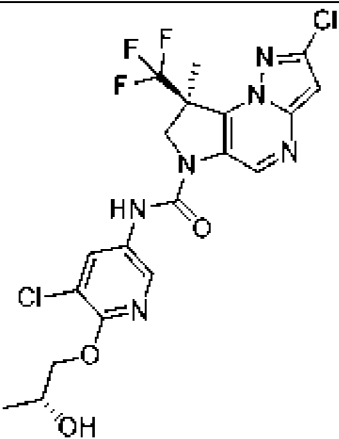
51	 Абсолютная стереохимия
52	 Абсолютная стереохимия
53	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
54	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной

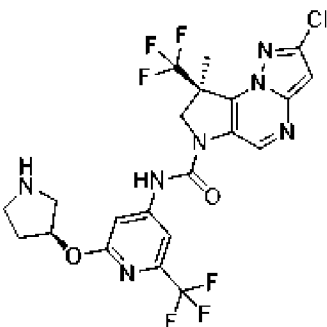
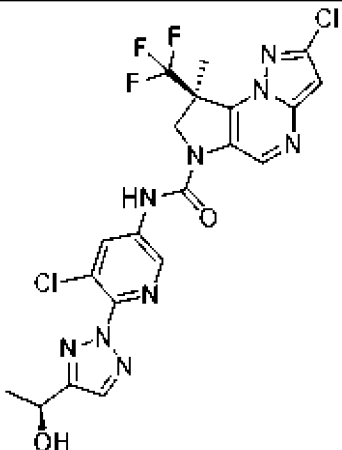
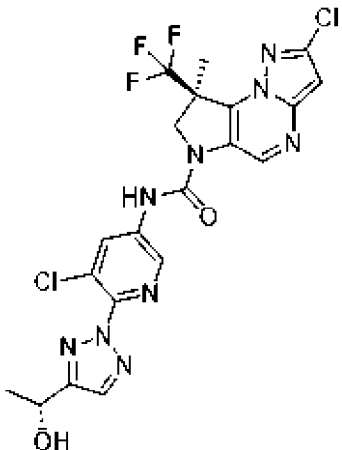
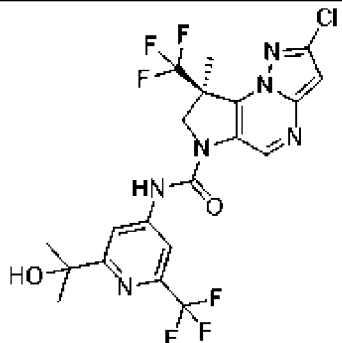
55	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифтомметилу, является абсолютной
56	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифтомметилу, является абсолютной
57	 Абсолютная стереохимия
58	 Сtereoхимия обоих стереоцентров является абсолютной.

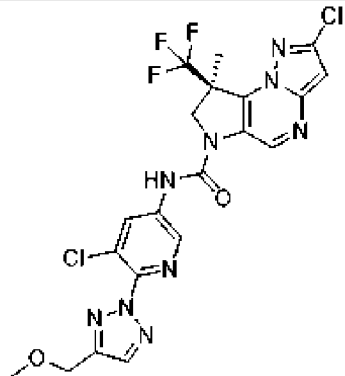
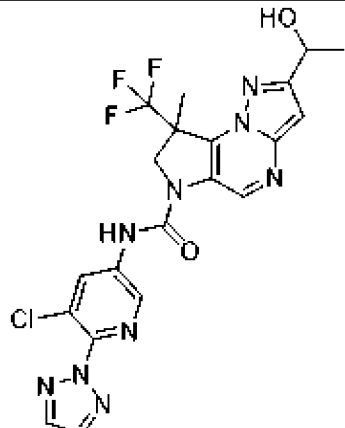
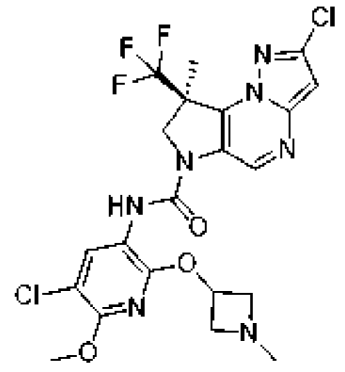
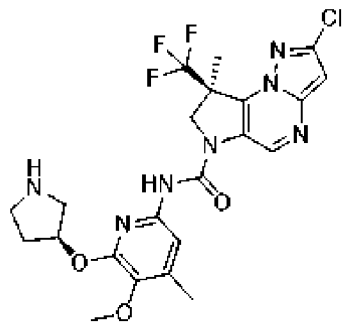
59	 Абсолютная стереохимия
60	 Абсолютная стереохимия
61	 Абсолютная стереохимия
62	 Абсолютная стереохимия

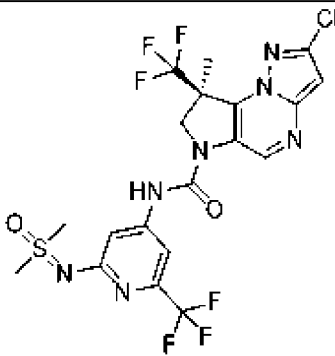
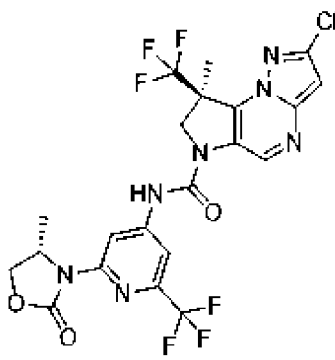
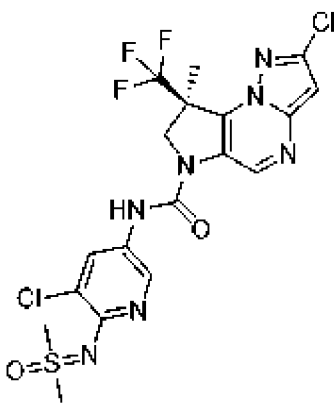
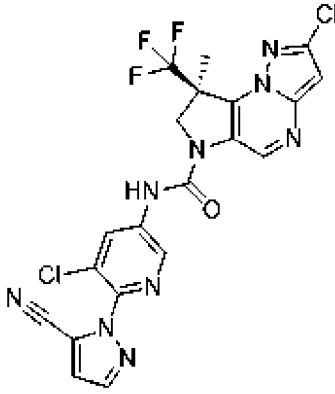
63	 Стереохимия обоих стереоцентров является абсолютной.
64	 Абсолютная стереохимия
65	 Абсолютная стереохимия
66	 Абсолютная стереохимия

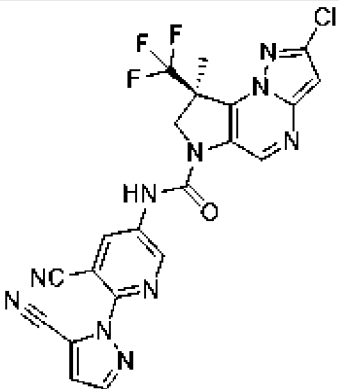
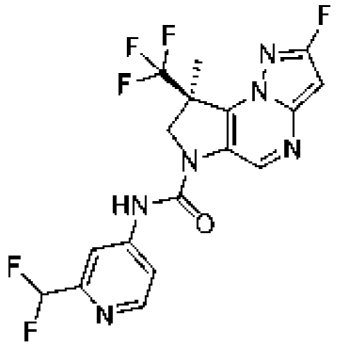
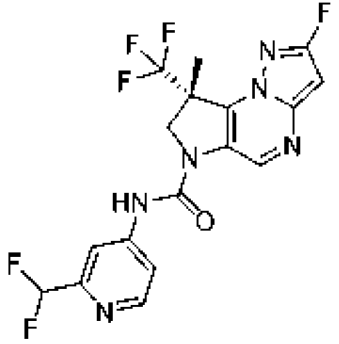
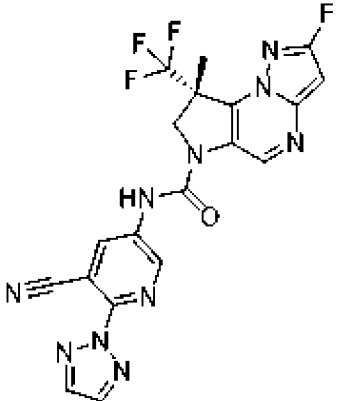
67	 Абсолютная стереохимия
68	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
69	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
70	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной

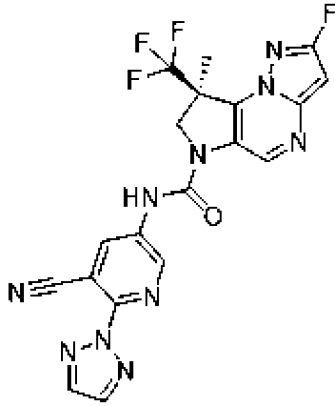
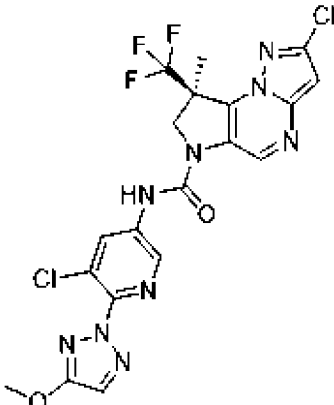
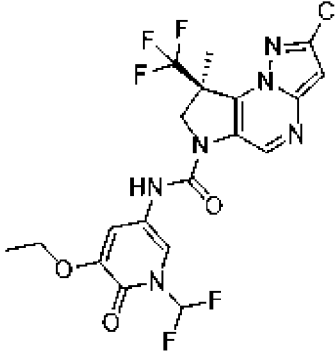
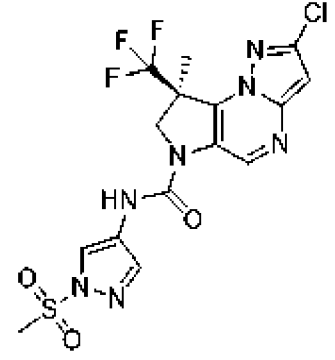
71	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
72	 Абсолютная стереохимия
73	 Сtereoхимия обоих стереоцентров является абсолютной.
74	 Сtereoхимия обоих стереоцентров является абсолютной.

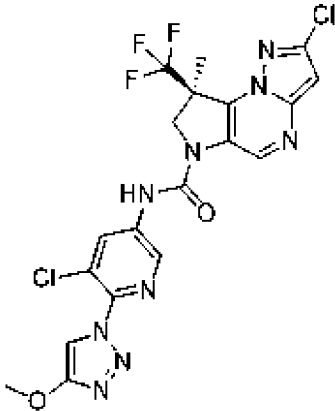
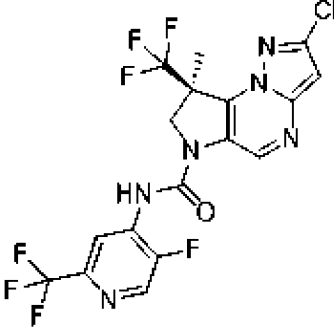
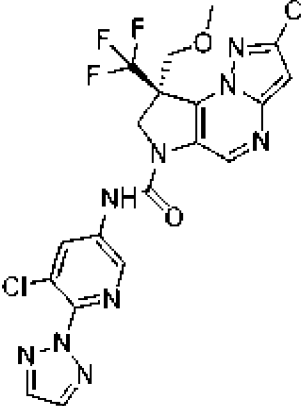
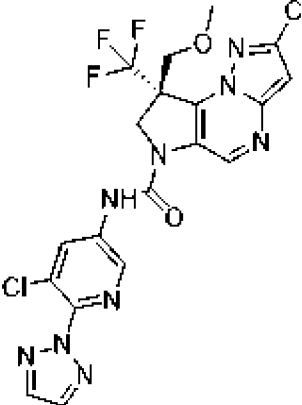
75	 Стереохимия обоих стереоцентров является абсолютной.
76	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифтометилу, является абсолютной
77	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифтометилу, является абсолютной
78	 Абсолютная стереохимия

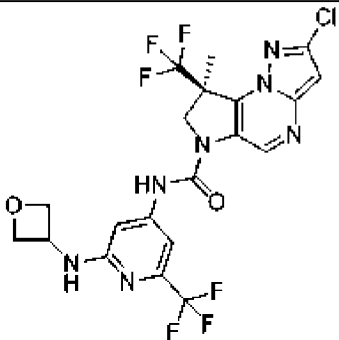
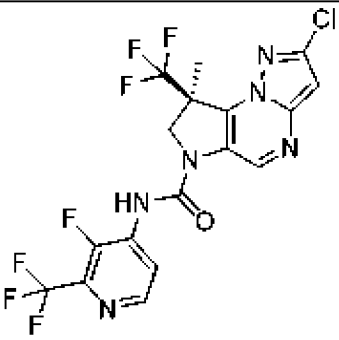
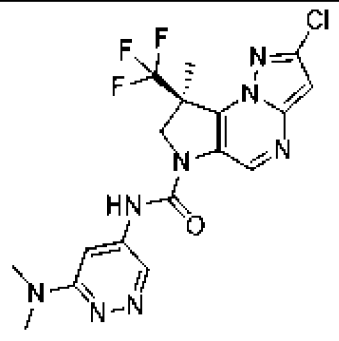
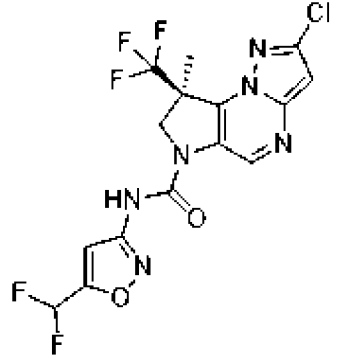
79	 Абсолютная стереохимия
80	
81	 Абсолютная стереохимия
82	 Стереохимия обоих стереоцентров является абсолютной.

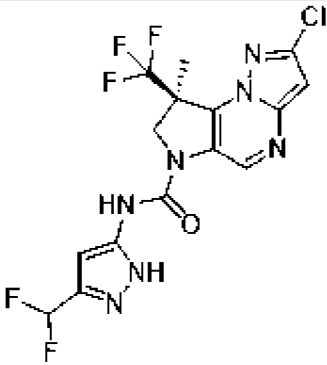
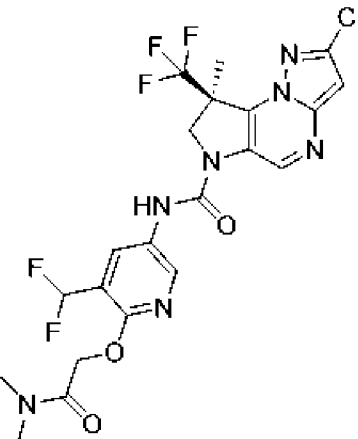
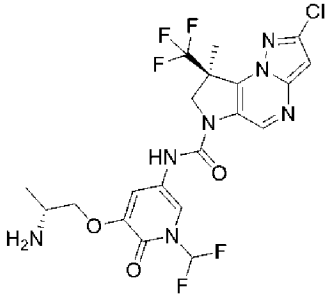
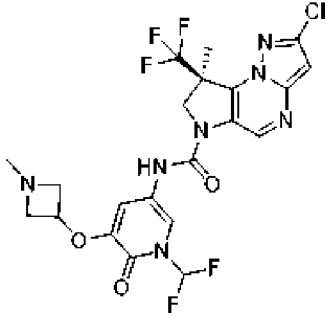
83	 Абсолютная стереохимия
84	 Стереохимия обоих стереоцентров является абсолютной.
85	 Абсолютная стереохимия
86	 Абсолютная стереохимия

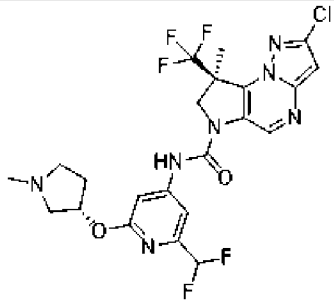
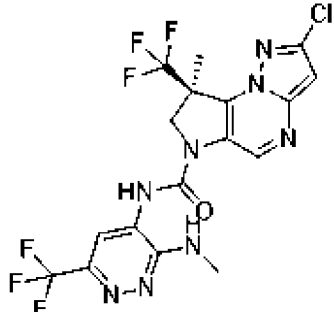
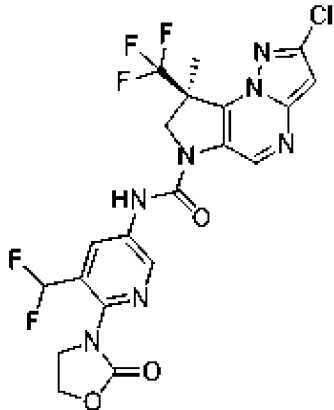
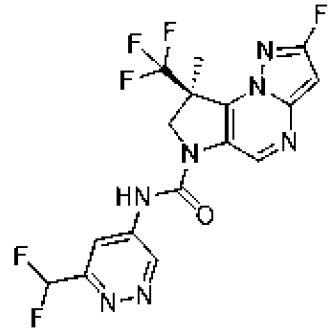
87	 Абсолютная стереохимия
88	
89	
90	 Абсолютная стереохимия

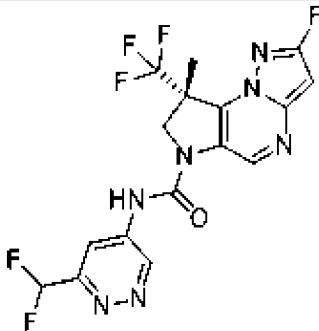
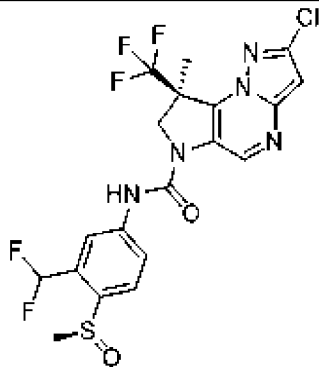
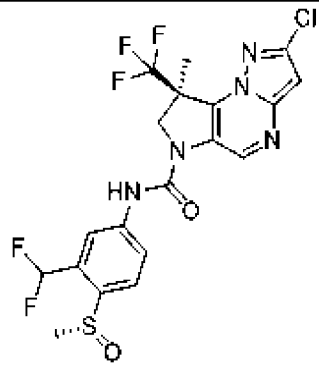
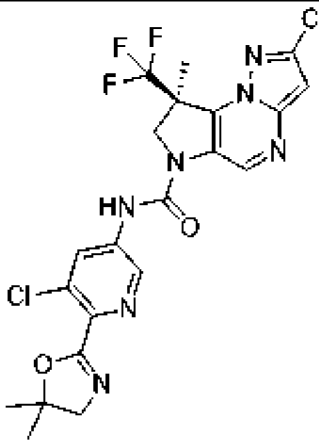
91	 Абсолютная стереохимия
92	 Абсолютная стереохимия
93	 Абсолютная стереохимия
94	 Абсолютная стереохимия

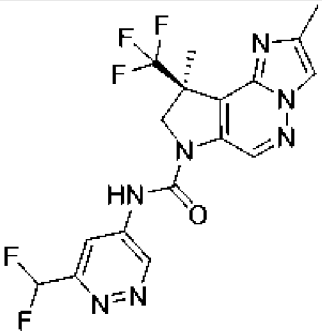
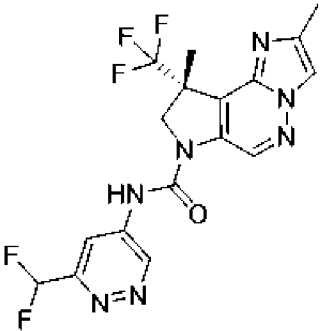
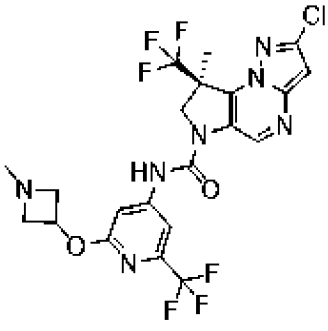
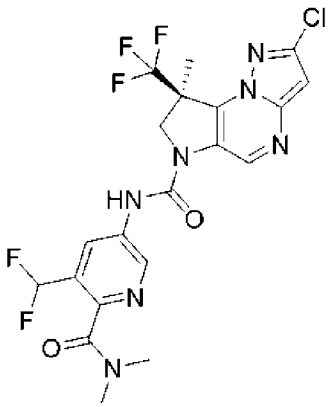
95	 Абсолютная стереохимия
96	 Абсолютная стереохимия
97	
98	

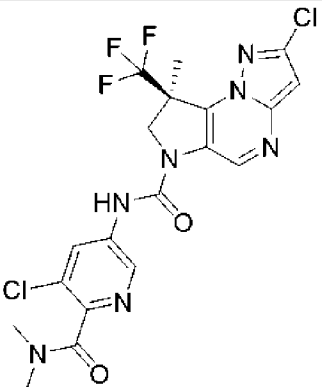
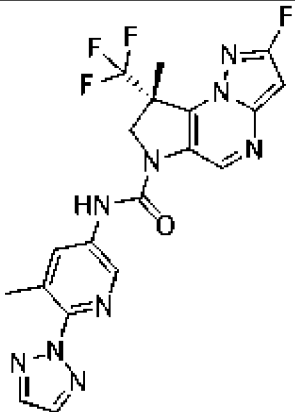
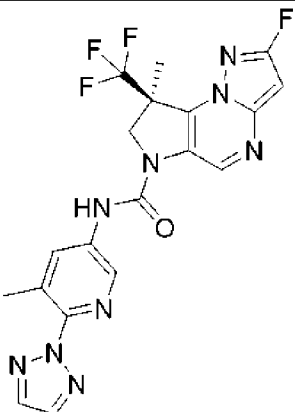
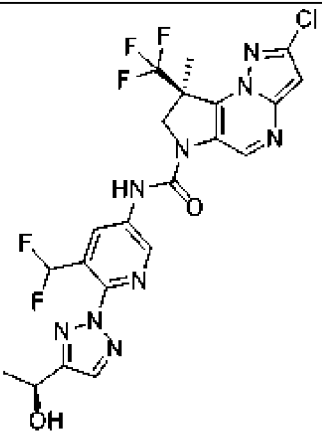
99	 Абсолютная стереохимия
100	 Абсолютная стереохимия
101	 Абсолютная стереохимия
102	 Абсолютная стереохимия

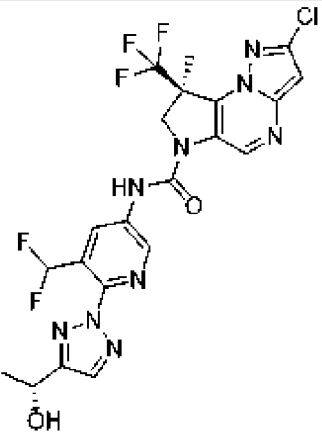
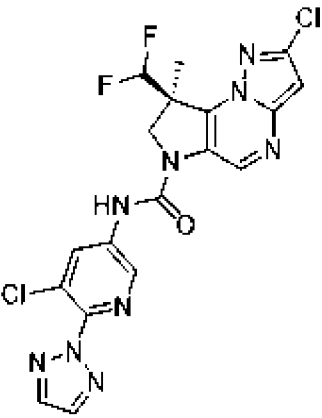
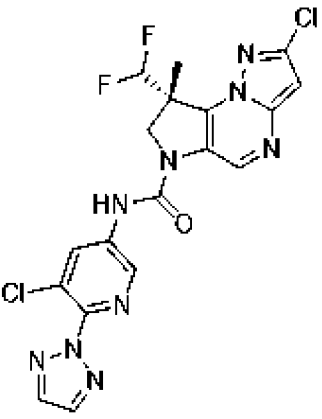
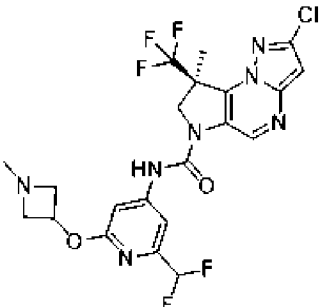
107	 Абсолютная стереохимия
108	 Абсолютная стереохимия
109	 Стереохимия обоих стереоцентров является абсолютной
110	 Абсолютная стереохимия

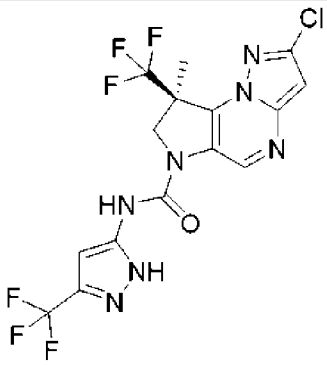
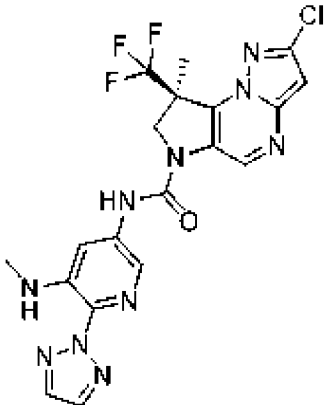
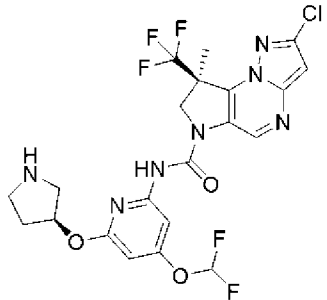
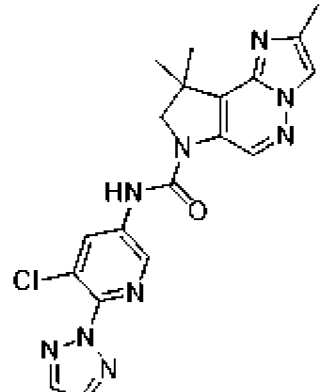
111	 Стереохимия обоих стереоцентров является абсолютной
112	 Абсолютная стереохимия
113	 Абсолютная стереохимия
114	

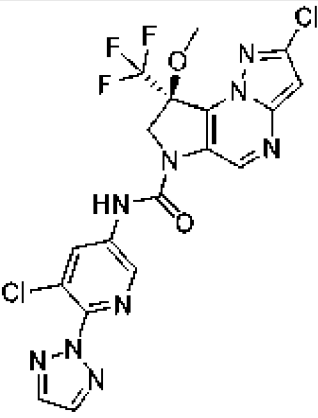
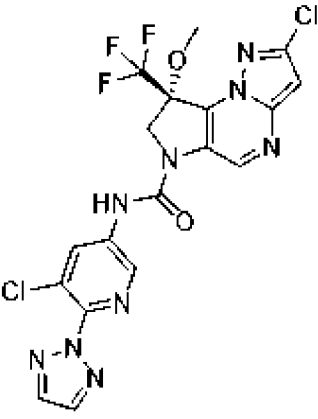
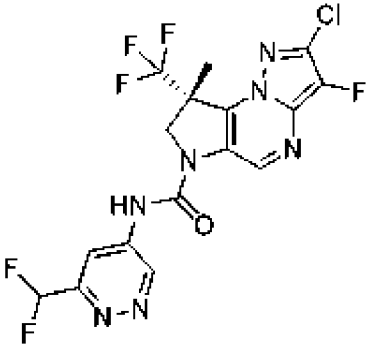
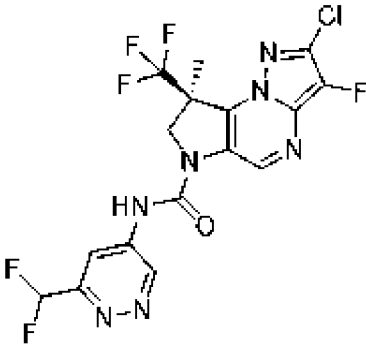
115	
116	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
117	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
118	 Абсолютная стереохимия

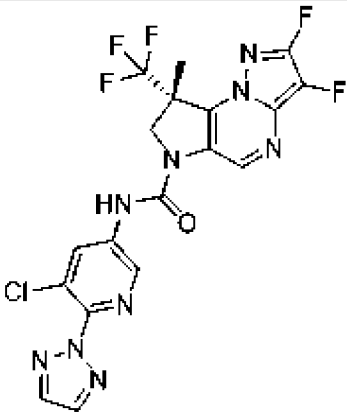
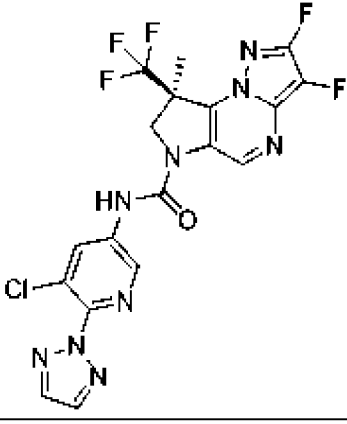
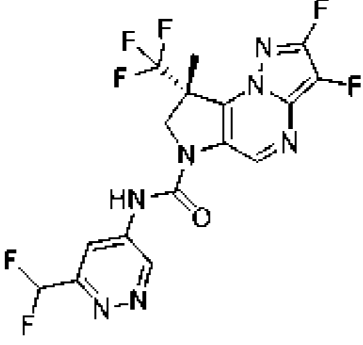
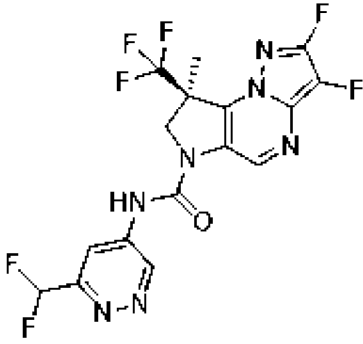
119	
120	
121	 Абсолютная стереохимия
122	 Абсолютная стереохимия

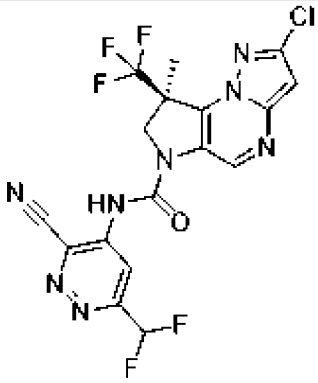
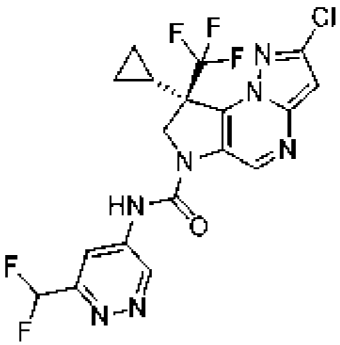
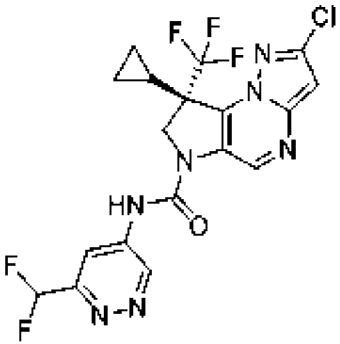
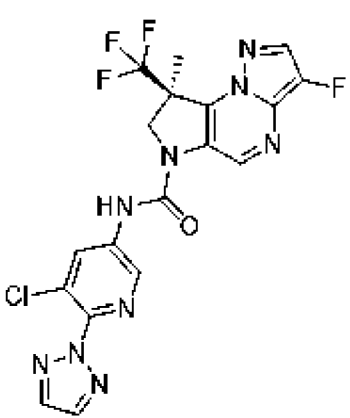
123	 Абсолютная стереохимия
124	
125	
126	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной

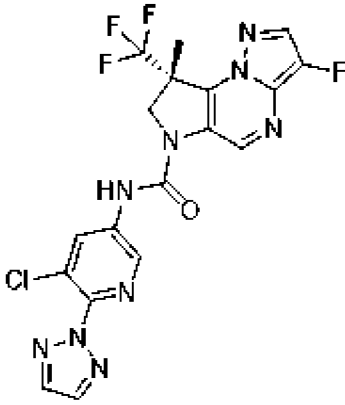
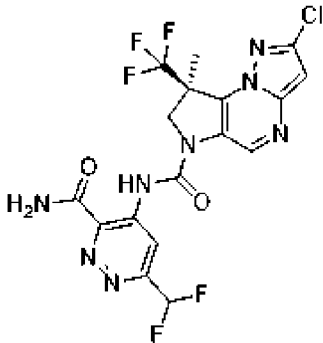
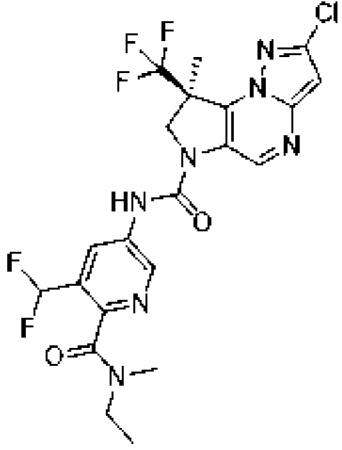
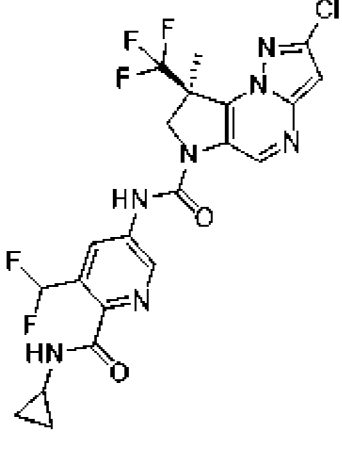
127	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
128	
129	
130	 Абсолютная стереохимия

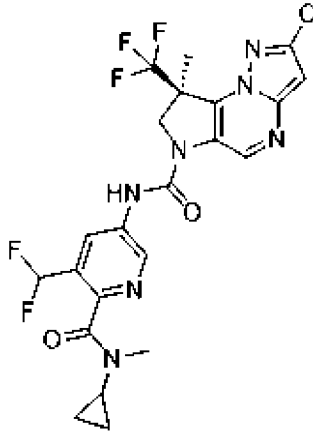
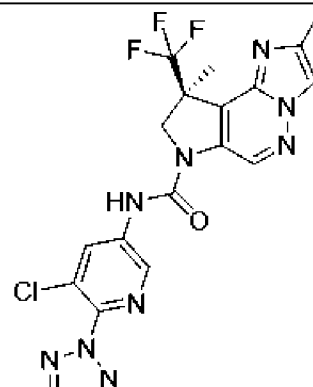
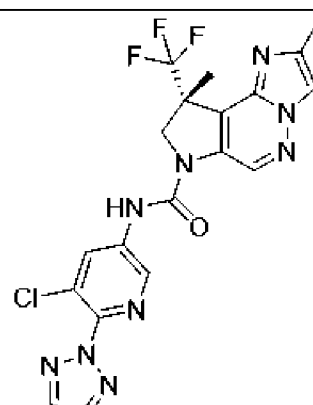
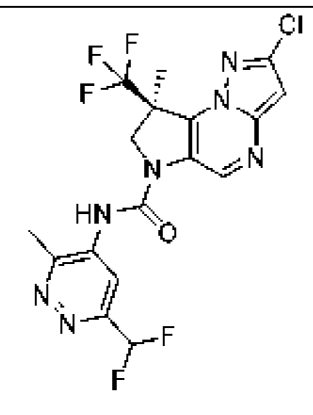
131	 Абсолютная стереохимия
132	 Абсолютная стереохимия
133	 Стереохимия обоих стереоцентров является абсолютной
134	

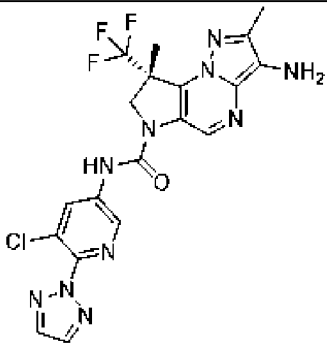
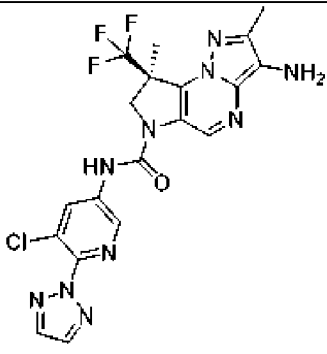
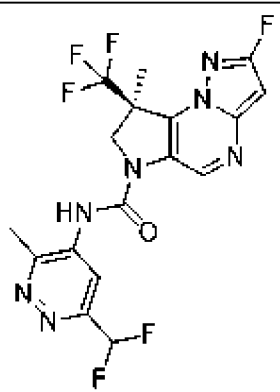
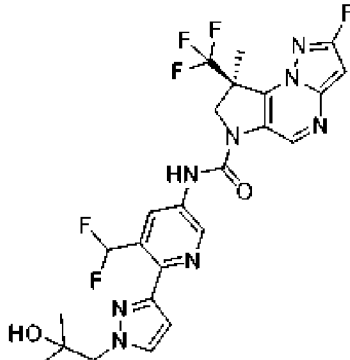
135	 <chem>COc1nc2c(ncn2C(F)(F)F)nc1NC(=O)c3cc(Cl)nc4nn5ccccc5n43</chem>
136	 <chem>COc1nc2c(ncn2C(F)(F)F)nc1NC(=O)c3cc(Cl)nc4nn5ccccc5n43</chem>
137	 <chem>COc1nc2c(ncn2C(F)(F)F)nc1NC(=O)c3cc(C(F)(F)F)nc4nn5ccccc5n43</chem>
138	 <chem>COc1nc2c(ncn2C(F)(F)F)nc1NC(=O)c3cc(C(F)(F)F)nc4nn5ccccc5n43</chem>

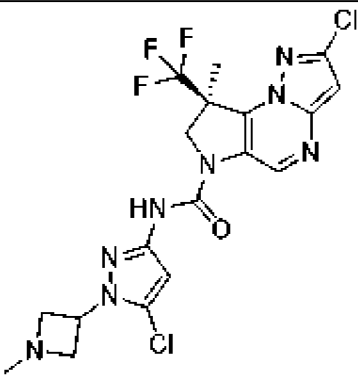
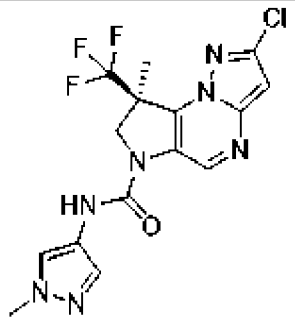
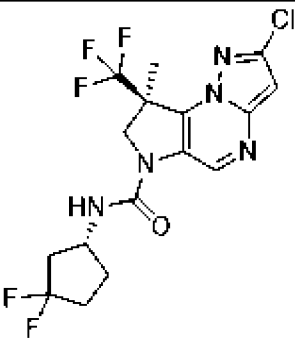
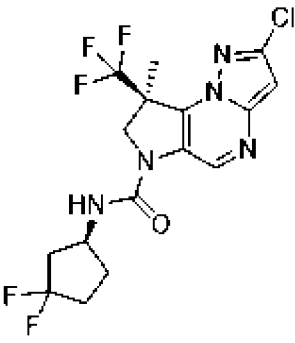
139	 <chem>Clc1cc(ccc1Nc2cc3cc4c(cnc3n2)C(=C5C(=CC(=C5)F)N=C5F)N(C(=O)Nc6cc7ccnnc7cc6)C(F)(F)F</chem>
140	 <chem>Clc1cc(ccc1Nc2cc3cc4c(cnc3n2)C(=C5C(=CC(=C5)F)N=C5F)N(C(=O)Nc6cc7ccnnc7cc6)C(F)(F)F</chem>
141	 <chem>Fc1cc(F)cc(NC(=O)Nc2cc3cc4c(cnc3n2)C(=C5C(=CC(=C5)F)N=C5F)N(C(=O)Nc6cc7ccnnc7cc6)c2)cc1</chem>
142	 <chem>Fc1cc(F)cc(NC(=O)Nc2cc3cc4c(cnc3n2)C(=C5C(=CC(=C5)F)N=C5F)N(C(=O)Nc6cc7ccnnc7cc6)c2)cc1</chem>

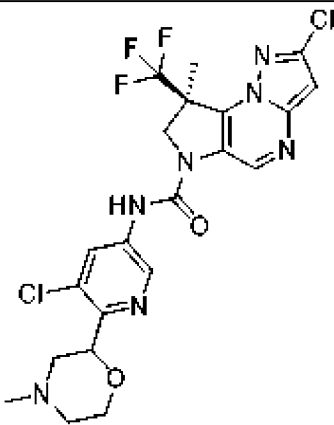
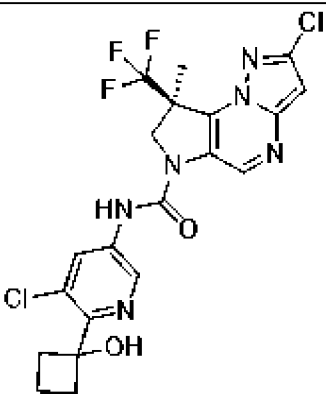
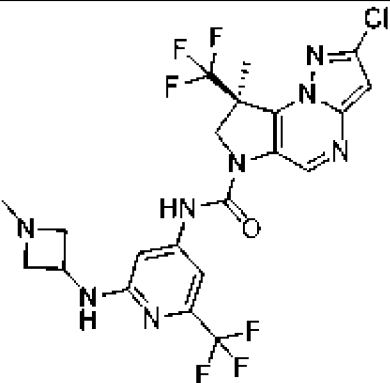
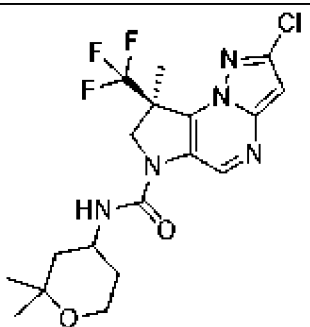
143	 Абсолютная стереохимия
144	
145	
146	

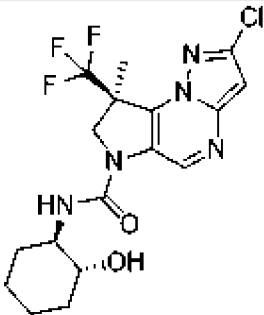
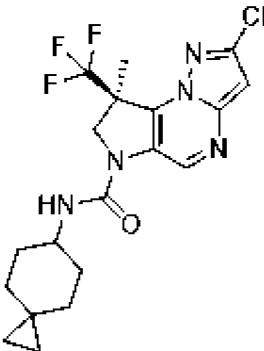
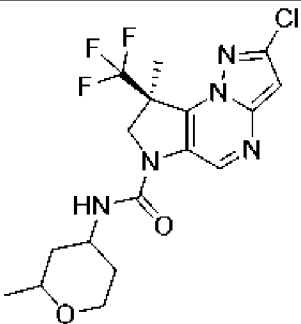
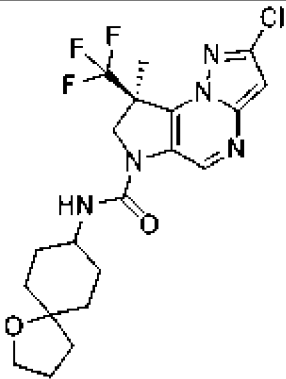
147	
148	 Абсолютная стереохимия
149	 Абсолютная стереохимия
150	 Абсолютная стереохимия

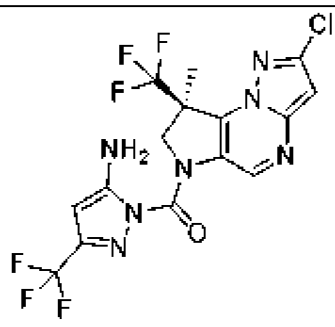
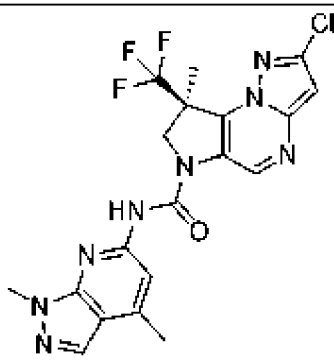
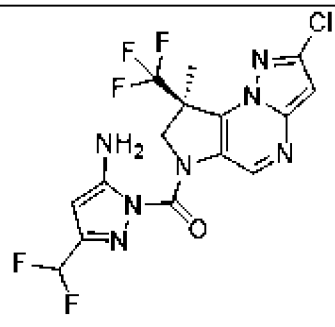
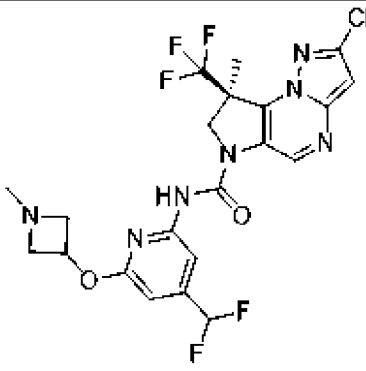
151	 Абсолютная стереохимия
152	
153	
154	 Абсолютная стереохимия

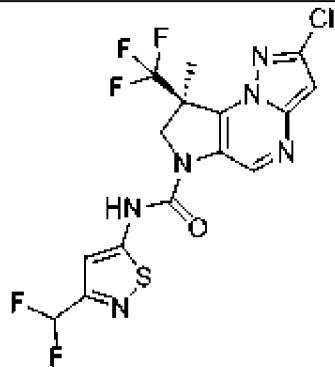
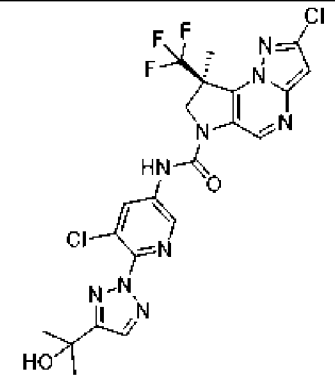
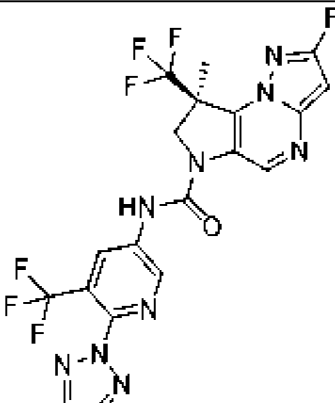
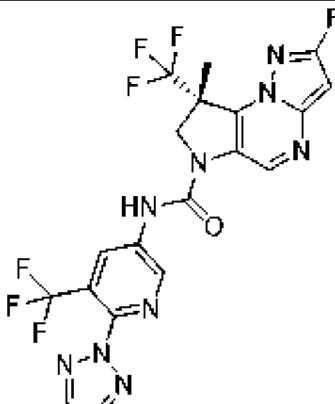
159	
160	
161	 Абсолютная стереохимия
162	 Абсолютная стереохимия

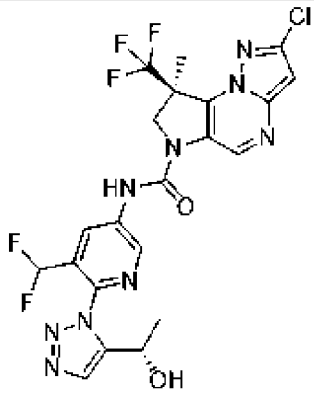
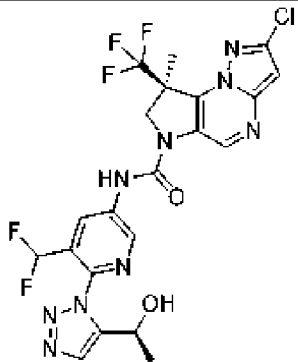
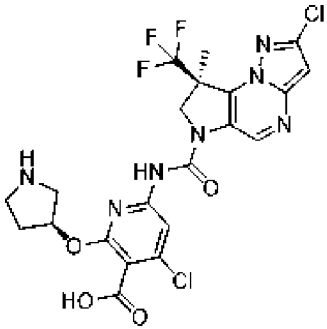
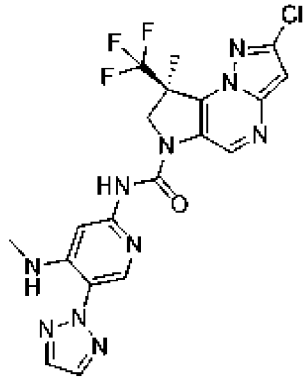
163	 Абсолютная стереохимия
164	 Абсолютная стереохимия
165	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
166	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной

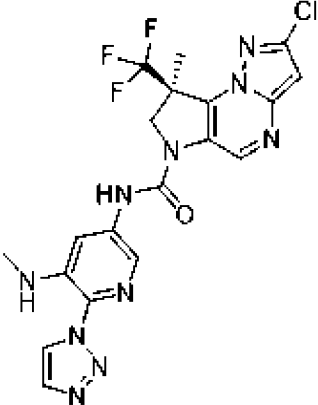
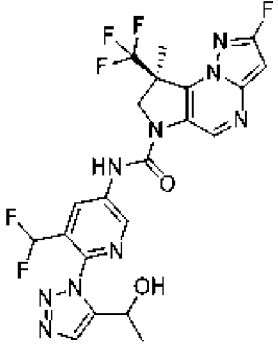
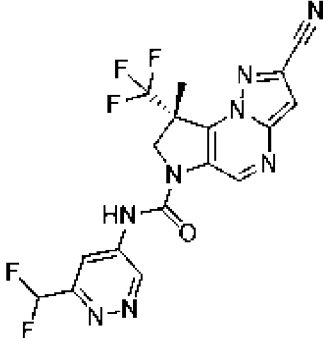
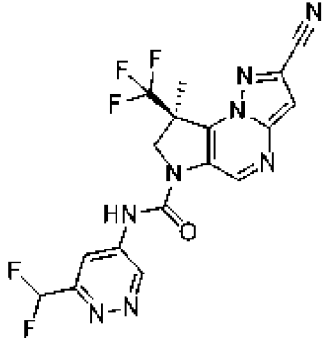
167	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
168	 Абсолютная стереохимия
169	 Абсолютная стереохимия
170	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной

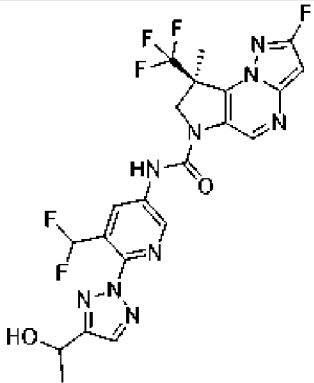
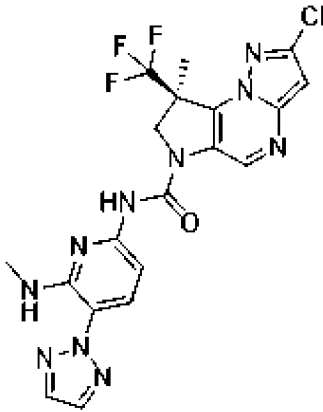
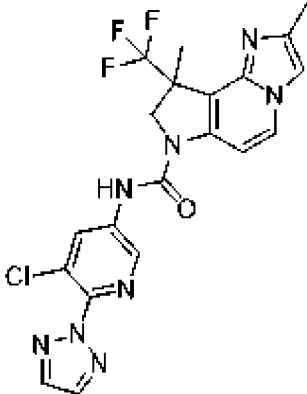
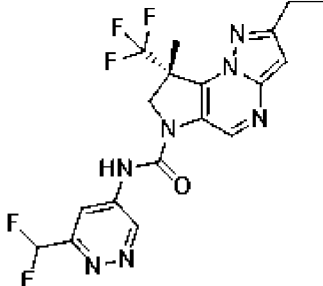
171	 Абсолютная стереохимия
172	 Абсолютная стереохимия
173	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
174	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной

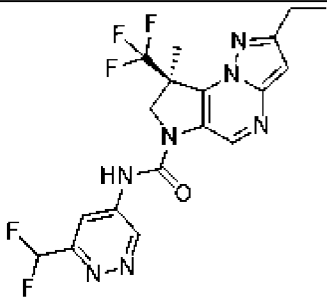
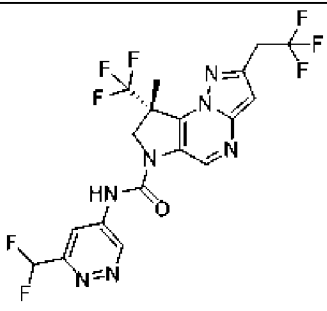
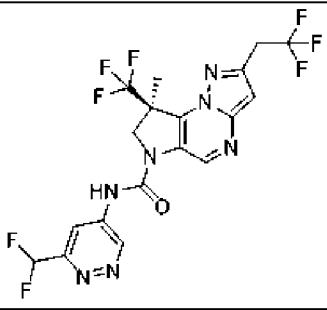
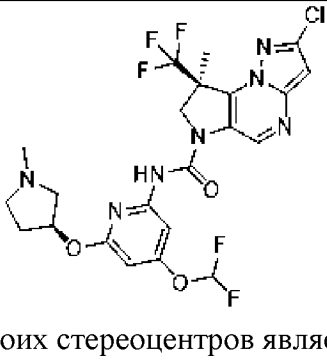
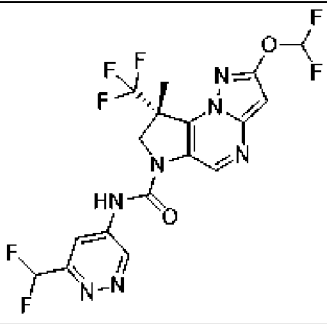
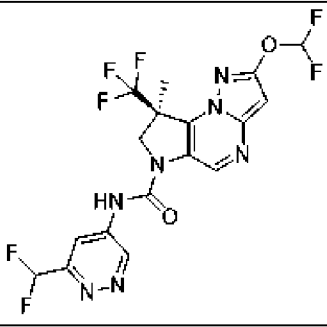
175	 Абсолютная стереохимия
176	 Абсолютная стереохимия
177	 Абсолютная стереохимия
178	 Абсолютная стереохимия

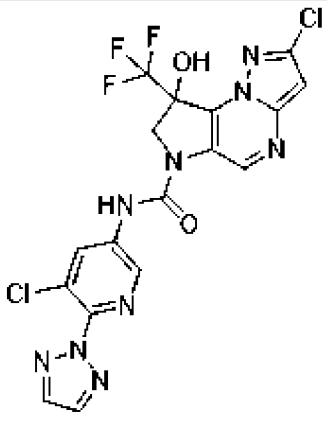
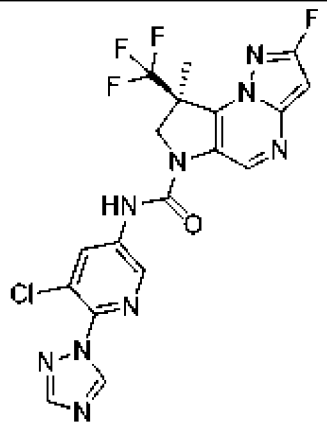
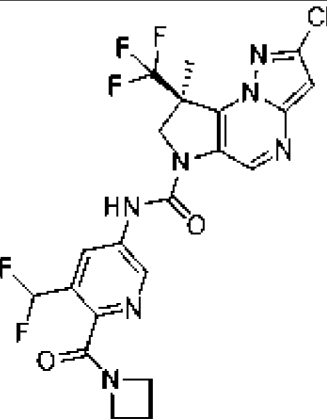
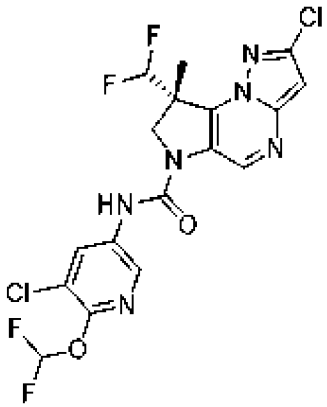
179	 Абсолютная стереохимия
180	 Абсолютная стереохимия
181	 Абсолютная стереохимия
182	 Абсолютная стереохимия

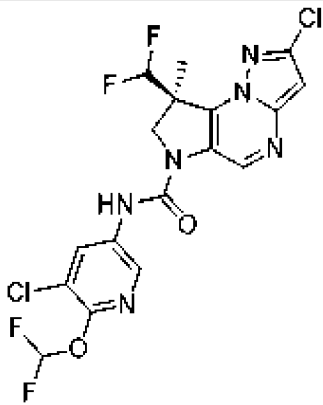
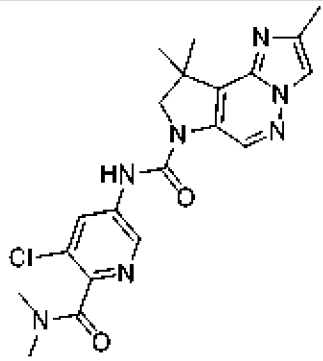
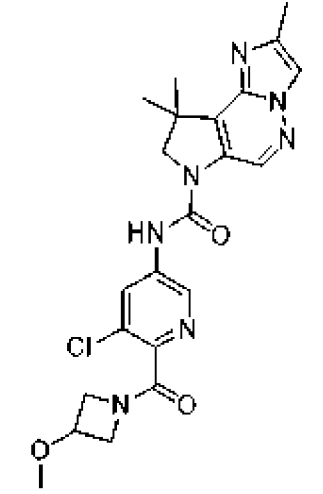
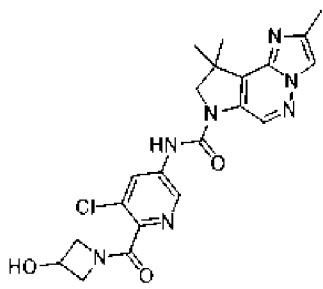
183	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
184	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
185	 Сtereoхимия обоих стереоцентров является абсолютной
186	 Абсолютная стереохимия

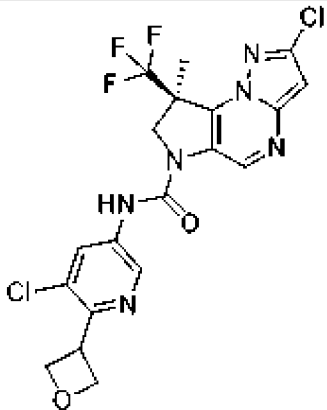
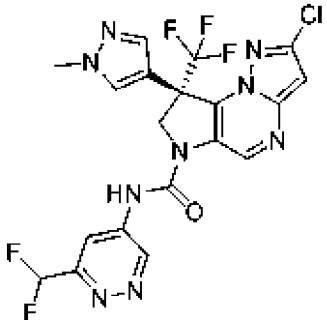
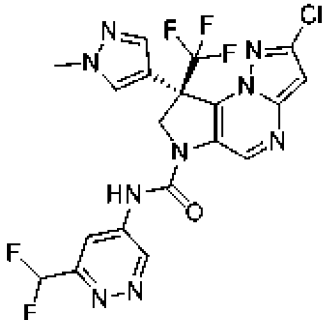
187	 Абсолютная стереохимия
188	 Стереохимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
189	
190	

191	 Сtereoхимия стереоцентра, присоединенного к трифторметилу, является абсолютной
192	 Абсолютная стереохимия
193	
194	

195	
196	
197	
198	 Сtereoхимия обоих стереоцентров является абсолютной
199	
200	

201	
202	 Абсолютная стереохимия
203	 Абсолютная стереохимия
204	

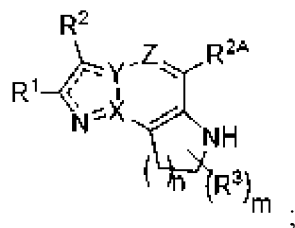
205	
206	
207	
208	

209	 Абсолютная стереохимия
210	
211	

Способы получения

В настоящем документе предложен способ получения соединения формулы (I) (например, любого соединения, описанного в настоящем документе), включающий:

приведение соединения формулы (I-A)



во взаимодействие с R^4-NH_2 ;

для получения соединения формулы (I).

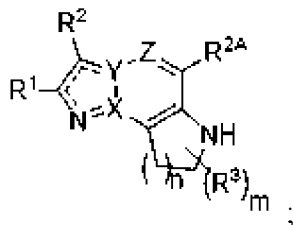
В некоторых вариантах реализации приведение соединения формулы (I-A) во взаимодействие с R^4-NH_2 включает приведение одного из соединений формулы (I-A) и R^4-NH_2 во взаимодействие с эквивалентом карбонила для получения промежуточного соединения, последующее приведение другого из соединений формулы (I-A) и R^4-NH_2 во взаимодействие с промежуточным соединением. В некоторых из указанных вариантов

реализации приведение соединения формулы (I-A) во взаимодействие с R^4-NH_2 включает приведение R^4-NH_2 во взаимодействие с эквивалентом карбонила для получения промежуточного соединения, последующее приведение соединения формулы (I-A) во взаимодействие с промежуточным соединением. В любом из приведенных выше вариантов реализации «эквивалент карбонила» относится к реагенту, который заменяет группу N-H в соединении формулы (I-A) и/или R^4-NH_2 на карбонильный фрагмент. Неограничивающие примеры эквивалентов карбонила включают трифосген и бис(трихлорметил)карбонат.

В некоторых вариантах реализации приведение соединения формулы (I-A) во взаимодействие с R^4-NH_2 включает приведение одного из соединений формулы (I-A) и R^4-NH_2 во взаимодействие с эквивалентом карбонила, выбранным из трифосгена и бис(трихлорметил)карбоната, для получения промежуточного соединения, последующее приведение другого из соединений формулы (I-A) и R^4-NH_2 во взаимодействие с промежуточным соединением. В некоторых из указанных вариантов реализации приведение соединения формулы (I-A) во взаимодействие с R^4-NH_2 включает приведение R^4-NH_2 во взаимодействие с эквивалентом карбонила, выбранным из трифосгена и бис(трихлорметил)карбоната, для получения промежуточного соединения, последующее приведение соединения формулы (I-A) во взаимодействие с промежуточным соединением. В некоторых вариантах реализации эквивалент карбонила представляет собой трифосген. В некоторых вариантах реализации эквивалент карбонила представляет собой бис(трихлорметил)карбонат.

В настоящем документе предложен способ получения соединения формулы (I) (например, любого соединения, описанного в настоящем документе), включающий:

приведение соединения формулы (I-A)

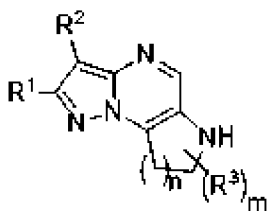


во взаимодействие с $R^4-C(O)OH$;

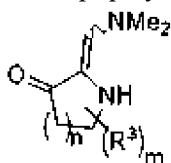
для получения соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации приведение соединения формулы (I-A) во взаимодействие с $R^4-C(O)OH$ включает приведение $R^4-C(O)OH$ во взаимодействие с дифенилфосфорилазидом (например, для получения промежуточного соединения (например, $R^4-C(O)N_3$)), последующее нагревание (например, для получения второго промежуточного соединения (например, $R^4-N=C=O$)) в присутствии соединения формулы (I-A) для получения соединения формулы (I).

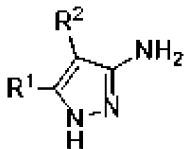
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I-A) представляет собой соединение формулы (I-A-N):



В некоторых вариантах реализации, если соединение формулы (I-A) представляет собой соединение формулы (I-A-N), то способ дополнительно включает приведение соединения формулы (I-A-N-i)



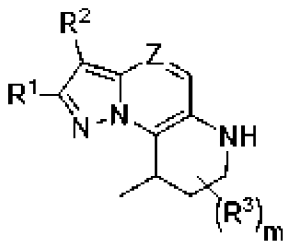
во взаимодействие с соединением формулы (I-A-N-ii)



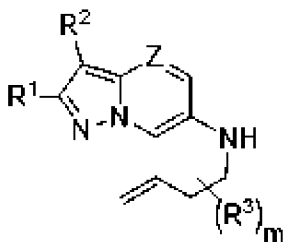
для получения соединения формулы (I-A-N).

В определенных вариантах реализации взаимодействие соединения формулы (I-A-N-i) с соединением формулы (I-A-N-ii) проводят в присутствии кислоты, такой как органическая или неорганическая кислота. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой хлороводородную кислоту или уксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I-A) представляет собой соединение формулы (I-A-M):



В некоторых вариантах реализации, если соединение формулы (I-A) представляет собой соединение формулы (I-A-M), то способ дополнительно включает проведение взаимодействия с использованием соединения формулы (I-A-M-i)



для получения соединения формулы (I-A-M).

В некоторых из указанных вариантов реализации проводят взаимодействие соединения формулы (I-A-M-i) с солью железа, силаном, пероксидом и кислотой для получения соединения формулы (I-A-M). В некоторых вариантах реализации соль железа представляет собой (Z)-4-оксопент-2-ен-2-олат железа (III). В некоторых вариантах реализации силан представляет собой фенилсилан. В некоторых вариантах реализации пероксид представляет собой 2-трет-бутилперокси-2-метилпропан. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой 2,2,2-трифторуксусную кислоту.

Способы лечения

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения аутоиммунного нарушения (например, аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1) у субъекта, нуждающегося в указанном лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное нарушение представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз или системную красную волчанку (СКВ).

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения воспалительного нарушения (например, воспалительного нарушения, связанного с MALT1) у субъекта, нуждающегося в указанном лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации воспалительное нарушение представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» (сGVHD).

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения рака (например, рака, связанного с MALT1) у субъекта, нуждающегося в указанном лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Например, в настоящем документе предложены способы лечения рака, связанного с MALT1, у субъекта, нуждающегося в указанном лечении, включающие а) обнаружение нарушения регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них в образце, полученном у субъекта; и б) введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них включает один или более слитых белков.

В некоторых вариантах любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, рак, связанный с MALT1) представляет собой гематологический рак. В некоторых вариантах любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, рак, связанный с MALT1) представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, рак, связанный с MALT1) представляет

собой рак легкого (например, мелкоклеточную карциному легкого или немелкоклеточную карциному легкого), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы (например, спорадический медуллярный рак щитовидной железы или врожденный медуллярный рак щитовидной железы), дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или не поддающийся лечению дифференцированный рак щитовидной железы), аденому щитовидной железы, новообразования в эндокринных железах, аденокарциному легкого, карциному бронхиол из клеток легких, множественную эндокринную неоплазию типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидной железы, рак молочной железы, рак груди, карциному молочной железы, новообразования в молочной железе, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярную почечно-клеточную карциному, ганглионейроматоз слизистой желудочно-кишечного тракта, воспалительную миофибробластическую опухоль или рак шейки матки. В некоторых вариантах любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, рак, связанный с MALT1) выбран из группы, состоящей из: острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), рака подростков, карциномы коры надпочечников, рака анального отверстия, рака червеобразного отростка, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, глиомы ствола головного мозга, опухоли головного мозга, рака молочной железы, опухоли бронхов, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, первичной карциномы неизвестной этиологии, опухолей сердца, рака шейки матки, раковых заболеваний у детей, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), хронических миелопролиферативных новообразований, новообразований в разных участках организма, новообразований, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, кожной Т-клеточной лимфомы, кожной ангиосаркомы, рака желчных протоков, протоковой карциномы *in situ*, эмбриональных опухолей, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, саркомы Юинга, экстракраниальной герминогенноклеточной опухоли, экстрагонадальной герминогенноклеточной опухоли, рака внепеченочных желчных протоков, рака глаза, рака фаллопиевых труб, фиброзной гистиоцитомы кости, рака желчного пузыря, рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенноклеточной опухоли, гестационной трофобластической болезни, глиомы, волосатоклеточной опухоли, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, новообразований в области груди, новообразований в области головы и шеи, опухоли ЦНС, первичной опухоли ЦНС, рака сердца, печеночно-клеточного рака, гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, внутриглазной меланомы, опухолей из островковых клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, саркомы Капоши, рака почки, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, рака гортани, лейкоза, рака губ и полости рта,

рака печени, рака легкого, лимфомы, макроглобулинемии, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, остеокарциномы, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы средней линии кишечного тракта, рака рта, синдрома множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, фунгоидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, новообразований в разных участках организма, новообразований, миелогенного лейкоза, миелоидного лейкоза, множественной миеломы, миелопролиферативных новообразований, рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, новообразований в легких, легочного рака, легочных новообразований, новообразований в дыхательных путях, бронхогенной карциномы, новообразований в бронхах, рака полости рта, рака ротовой полости, рака губ, рака ротоглотки, остеосаркомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, папиллематоза, параганглиомы, рака околоносовых пазух и полости носа, рака паращитовидной железы, рака пениса, фарингеального рака, феохромоцитомы, рака гипофиза, новообразований из клеток плазмы, плевропульмональной бластомы, рака молочной железы, связанного с беременностью, первичной лимфомы центральной нервной системы, первичного перитонеального рака, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака толстой кишки, новообразований в толстой кишке, почечно-клеточного рака, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, опухолей Шпитца, мелкоклеточного рака легкого, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи, рака желудка, Т-клеточной лимфомы, рака яичка, рака горла, тимомы и карциномы вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки, первичной карциномы неизвестной этиологии, рака мочеиспускательного канала, рака матки, саркомы матки, рака влагалища, рака наружных женских половых органов и опухоли Вильмса.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гематологический рак, такой как лейкоз или лимфома. В некоторых вариантах реализации гематологический рак (например, гематологические раковые заболевания, которые представляют собой раковые заболевания, связанные с MALT1) выбран из группы, состоящей из лейкозов, лимфом (неходжкинской лимфомы), болезни Ходжкина (также называемой лимфомой Ходжкина) и миеломы, например, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), хронического нейтрофильного лейкоза (ХНЛ), острого недифференцированного лейкоза (ОНЛ), анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), пролимфоцитарного лейкоза (ПЛЛ), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (ЮММЛ), Т-клеточного ОЛЛ взрослых, ОМЛ с трехлинейной миелодисплазией (ОМЛ/TMDS), лейкоза смешанного происхождения (MLL), миелодиспластических синдромов (МДС), миелопролиферативных нарушений (МПД) и множественной миеломы

(MM). Дополнительные примеры гематологических раковых заболеваний включают миелопролиферативные нарушения (МПД), такие как истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитопения (ЕТ) и идиопатический первичный миелофиброз (IMF/IPF/PMF). В некоторых вариантах реализации гематологический рак (например, гематологический рак, который представляет собой рак, связанный с MALT1) представляет собой ОМЛ или ХММЛ.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиобластому, хронический миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз или неходжкинскую лимфому.

В некоторых вариантах реализации рак (например, рак, связанный с MALT1) представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей (например, солидных опухолей, которые представляют собой раковые заболевания, связанные с MALT1) включают, например, рак легкого (например, аденокарциному легкого, мелкоклеточную карциному легкого), рак поджелудочной железы, протоковую карциному поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному, нейробластому и меланому. См., например, Jiang et al., Cancer Research 2011, 71, 2183-2192; также см. Pan et al., Mol Cancer Res 2016, 14, 93-102, и Penas et al., Blood 2010, 115, 2214-2219.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также подходят для лечения рака, связанного с MALT1. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также подходят для лечения аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также подходят для лечения воспалительного заболевания, связанного с MALT1.

Соответственно, в настоящем документе также предложен способ лечения субъекта, у которого диагностирован или выявлен рак, связанный с MALT1, например, любой из примеров раковых заболеваний, связанных с MALT1, описанных в настоящем документе, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции, такой как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах любого из способов, предложенных в настоящем документе, соединение формулы (I) выбрано из примеров 1-211.

Нарушение регуляции протеазы MALT1, гена MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них может быть связано с онкогенезом. Например, слитый белок может иметь повышенную активность протеазы по сравнению с белком MALT1 дикого типа, повышенная экспрессия (например, повышенный уровень) протеазы MALT1 дикого типа в клетке млекопитающего может происходить вследствие нарушения передачи клеточного сигнала и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигнала (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой), сплайсированные варианты мРНК MALT1 также могут приводить к нарушению регуляции MALT1.

Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложен способ лечения рака, связанного с путем комплекса CBM (такого как любое из заболеваний, описанных в настоящем документе), у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий (а) идентификацию рака в качестве рака, связанного с путем комплекса CBM; и (b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Идентификацию рака у субъекта в качестве рака, связанного с путем комплекса CBM, можно проводить любым подходящим способом. В некоторых вариантах реализации стадия идентификации рака у субъекта в качестве рака, связанного с путем комплекса CBM, включает проведение исследования для обнаружения нарушения регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM, белка протеазы, связанного с путем комплекса CBM, или экспрессии или активности, или уровня любого из них в образце, полученном у субъекта. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает получение образца у субъекта (например, образца для биопсии). Исследование может представлять собой любое подходящее исследование. В некоторых вариантах реализации исследование выбрано из группы, состоящей из секвенирования (например, пиросеквенирования или секвенирования нового поколения), иммуногистохимии, иммуносорбентного ферментного анализа и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

В настоящем документе также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, у которого выявлен рак, связанный с путем комплекса CBM.

В настоящем документе также предложен способ лечения рака, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с MALT1, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (а) определение того, что рак связан с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них; и (b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Определение того, что рак связан с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них; можно проводить любым подходящим способом. В некоторых вариантах реализации стадия определения того, что рак у субъекта представляет собой рак, связанный с MALT1, включает проведение исследования для обнаружения нарушения регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1

или экспрессии или активности, или уровня любого из них в образце, полученном у субъекта. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает получение образца у субъекта (например, образца для биопсии). Исследование может представлять собой любое подходящее исследование. В некоторых вариантах реализации исследование выбрано из группы, состоящей из секвенирования (например, пиросеквенирования или секвенирования нового поколения), иммуногистохимии, иммуносорбентного ферментного анализа и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Согласно описанию настоящего документа рак, связанный с путем комплекса CBM, может представлять собой любой подходящий рак, связанный с путем комплекса CBM (такой как любое из раковых заболеваний, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации рак, связанный с путем комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, рака, связанного с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, рака, связанного с компонентом комплекса CBM, рака, связанного с субстратом протеазы MALT1, рака, связанного с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, рака, связанного с компонентом пути JNK после комплекса CBM, и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с CD28, рака, связанного с BCR, рака, связанного с HER1, рака, связанного с HER2, и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, представляет собой рак, связанный с протеинкиназой C-бета (PKCβ), рак, связанный с протеинкиназой C-тета (PKCθ), или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с компонентом комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с MALT1, рака, связанного с CARD11, рака, связанного с CARD14, рака, связанного с CARD10, рака, связанного с CARD9, рака, связанного с BCL10, и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с компонентом комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с MALT1, рака, связанного с CARD11, рака, связанного с BCL10, и их комбинаций. Примеры нарушений регуляции MALT1, CARD11 и BCL10 см., например, в таблицах B1, B2 и B3. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с субстратом протеазы MALT1, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с BCL10, рака, связанного с A20, рака, связанного с CYLD, рака, связанного с RelB, рака, связанного с регназой 1, рака, связанного с роквином-1, рака, связанного с HOIL1, рака, связанного с NIK, рака, связанного с LIMA1α, и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с субстратом протеазы MALT1, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с BCL10, рака, связанного с A20, рака, связанного с CYLD, и их комбинаций. Примеры нарушений регуляции BCL10 и A20 см., например, в таблицах B3 и B4. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с TAK1, рака, связанного с TRAF6, рака, связанного с TAB1, рака, связанного с TAB2, рака, связанного с

TAB3, рака, связанного с MKK7, рака, связанного с IKK α , рака, связанного с IKK β , рака, связанного с IKK γ , рака, связанного с Ikb α , рака, связанного с p50, рака, связанного с p65 (RelA), рака, связанного с c-Rel, и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с компонентом пути NF- κ B после комплекса CBM, представляет собой рак, связанный с IKK γ . В некоторых вариантах реализации рак, связанный с компонентом пути JNK после комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с JNK1, рака, связанного с JNK2, рака, связанного с JNK3, рака, связанного с фактором транскрипции MYD88, рака, связанного с фактором транскрипции AP-1, и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации рак, связанный с путем комплекса CBM, представляет собой рак, связанный с MALT1. Рак, связанный с MALT1, может включать любое подходящее нарушение регуляции, такое как любое из нарушений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с MALT1, включает слияние IAP2-MALT1. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с MALT1, включает слияние IGH-MALT1.

В настоящем документе также предложены способы лечения заболеваний или нарушений, аутоиммунных нарушений и воспалительных нарушений, связанных с путем комплекса CBM. Соответственно, в настоящем документе предложен способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложен способ лечения аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано аутоиммунное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых случаях в настоящем документе предложен способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (a) определение того, что аутоиммунное нарушение связано с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них; и (b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложен способ лечения аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, у которого определено аутоиммунное нарушение, связанное с MALT1. Кроме того, в настоящем документе предложен способ лечения воспалительного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых случаях в настоящем документе предложен способ лечения воспалительного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано воспалительное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложен способ лечения

воспалительного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (a) определение того, что воспалительное нарушение связано с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них; и (b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложен способ лечения воспалительного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, у которого определено воспалительное нарушение, связанное с MALT1.

Кроме того, в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса CBM, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий (a) идентификацию заболевания или нарушения в качестве заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса CBM; и (b) введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, у которого выявлено заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM.

Заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, может представлять собой любое подходящее заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, такое как любое из заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой аутоиммунное заболевание. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой воспалительное заболевание. В некоторых вариантах реализации рак, связанный с путем комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, заболевания или нарушения, связанного с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, рака, связанного с компонентом комплекса CBM, рака, связанного с субстратом протеазы MALT1, заболевания или нарушения, связанного с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, заболевания или нарушения, связанного с компонентом пути JNK после комплекса CBM, и их комбинации. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой заболевание или нарушение, связанное с MALT1.

В некоторых случаях соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно применять для ингибирования процессов в клетках, такого как ингибирование пролиферации клеток. Соответственно, в настоящем документе предложен способ

ингибирования пролиферации клетки млекопитающего, включающий приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В настоящем документе также предложен способ ингибирования активности пути комплекса CBM в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В настоящем документе также предложен способ ингибирования активности протеазы MALT1 в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. Клетка млекопитающего может представлять собой любую подходящую клетку. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего представляет собой иммунную клетку млекопитающего. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего. В некоторых вариантах реализации раковая клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего, связанную с путем комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации раковая клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего, связанную с MALT1. В некоторых вариантах реализации в клетке млекопитающего имеется нарушение регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них представляет собой слияние IAP2-MALT1, слияние IGH-MALT1 или их комбинацию.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли также можно применять для получения лекарственных средств. Соответственно, в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса CBM. Заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, может представлять собой любое подходящее заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, такое как заболевания или нарушения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, выбрано из группы, состоящей из рака, связанного с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, заболевания или нарушения, связанного с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, рака, связанного с компонентом комплекса CBM, рака, связанного с субстратом протеазы MALT1, заболевания или нарушения, связанного с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, заболевания или нарушения, связанного с компонентом пути JNK после комплекса CBM, и их комбинации. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой аутоиммунное нарушение, связанное с путем комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет

собой воспалительное нарушение, связанное с путем комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой рак, связанный с путем комплекса CBM. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой заболевание или нарушение, связанное с MALT1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с MALT1, включает нарушение регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них представляет собой слияние IAP2-MALT1, слияние IGH-MALT1 или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем документе, характеризуются проникновением в головной мозг и/или центральную нервную систему (ЦНС). Указанные соединения могут пересекать гематоэнцефалический барьер и ингибировать протеазу MALT1 в головном мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем документе, могут пересекать гематоэнцефалический барьер в эффективном количестве. Например, лечение субъекта, страдающего от рака (например, рака, связанного с MALT1, такого как рак головного мозга или ЦНС, связанный с MALT1), может включать введение (например, пероральное введение) соединения субъекту. В некоторых из указанных вариантов реализации соединения, предложенные в настоящем документе, подходят для лечения первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга. Например, соединения можно применять для лечения одного или более из глиом, таких как глиобластома (также называемая мультиформной глиобластомой), астроцитом, олигодендроглиом, эпендимом и смешанных глиом, менингиом, медуллобластом, ганглиоглиом, шванном (неврилемм) и краниофарингиом (см., например, опухоли, перечисленные в Louis, D.N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (June 2016)). В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых вариантах реализации субъекта ранее лечили другим противораковым агентом, например, другим ингибитором протеазы (например, соединением, которое не является соединением формулы (I)). В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга. В некоторых вариантах реализации субъекта ранее лечили другим противораковым агентом, например, другим ингибитором протеазы (например, соединением, которое не является соединением формулы (I)).

В некоторых вариантах любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, исследование, применяемое для определения возможного наличия у субъекта нарушения регуляции гена (например, гена MALT1) или белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них, с использованием образца, полученного у субъекта, может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с зондом

«Break apart», саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественной ОТ-ПЦР в реальном времени). В данной области техники хорошо известно, что исследования, как правило, проводят, например, с использованием по меньшей мере одного зонда меченой нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В исследованиях можно применять другие способы детектирования, известные в данной области техники, для обнаружения нарушения регуляции гена (например, гена MALT1), белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой биологический образец или образец для биопсии (например, залитый парафином образец для биопсии), полученный у субъекта. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, у которого подозревают рак, связанный с MALT1, субъекта, у которого имеются один или более симптомов рака, связанного с MALT1, и/или субъекта, у которого повышен риск развития рака, связанного с MALT1.

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена (например, гена MALT1), белка MALT1 (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них может быть выявлено путем жидкостной биопсии (иначе называемой биопсией физиологической жидкости или биопсией жидкой фазы). Способы жидкостной биопсии можно применять для определения общей опухолевой нагрузки и/или нарушения регуляции гена (например, гена MALT1), белка MALT1 (например, белка MALT 1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них. Жидкостную биопсию можно проводить для биологических образцов, относительно легко полученных у субъекта (например, путем простого отбора крови), и в общем случае являются менее инвазивными по сравнению с традиционными способами, применяемыми для определения опухолевой нагрузки и/или нарушения регуляции гена (например, гена MALT1), белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации жидкостную биопсию можно применять для определения наличия нарушения регуляции гена (например, гена MALT1), белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них на более ранней стадии по сравнению с традиционными способами. В некоторых вариантах реализации биологический образец для применения в жидкостной биопсии может включать кровь, плазму, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж, желчь, лимфатическую жидкость, кистозную жидкость, кал, асцит и их комбинации. В некоторых вариантах реализации жидкостную биопсию можно применять для обнаружения циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). В некоторых вариантах реализации жидкостную биопсию можно применять для обнаружения бесклеточной ДНК. В некоторых вариантах реализации бесклеточная ДНК, обнаруживаемая путем жидкостной биопсии, представляет собой циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК), которая выделена из опухолевых клеток. Анализ цоДНК (например, чувствительными способами детектирования, такими как, без ограничений, секвенирование нового поколения (NGS), традиционная ПЦР, цифровая ПЦР или

микроматричный анализ) можно применять для выявления нарушения регуляции гена (например, гена MALT1), белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них.

В некоторых вариантах реализации цоДНК, выделенная из отдельного гена, может быть обнаружена путем жидкостной биопсии. В некоторых вариантах реализации цоДНК, выделенная из совокупности генов (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или более или из любого числа генов между указанными значениями), может быть обнаружена путем жидкостной биопсии. В некоторых вариантах реализации цоДНК, выделенная из совокупности генов, может быть обнаружена с использованием любой из множества коммерчески доступных панелей для исследования (например, коммерчески доступных панелей для исследования, разработанных для обнаружения нарушения регуляции гена (например, гена MALT1), белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них). Жидкостную биопсию можно применять для обнаружения нарушения регуляции гена (например, гена MALT1), белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них, включая без ограничений точечные мутации или однонуклеотидные варианты (SNV), варианты числа копий (CNV), слияния генов (например, транслокации или перегруппировки), вставки, делеции или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации жидкостную биопсию можно применять для обнаружения мутации в зародышевой линии. В некоторых вариантах реализации жидкостную биопсию можно применять для обнаружения соматической мутации. В некоторых вариантах реализации жидкостную биопсию можно применять для обнаружения первичной генетической мутации (например, первичной мутации или первичного слияния, которая(-ое) связана(-о) с начальным развитием заболевания, например, рака). В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена (например, гена MALT1), белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них, выявленное путем жидкостной биопсии, также имеется в раковой клетке, присутствующей у субъекта (например, в опухоли). В некоторых вариантах реализации любой тип нарушения регуляции гена (например, гена MALT1), белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них, описанного в настоящем документе, может быть обнаружен путем жидкостной биопсии. В некоторых вариантах реализации генетическую мутацию, выявленную путем жидкостной биопсии, можно использовать для идентификации субъекта в качестве кандидата для конкретного способа лечения. Например, обнаружение нарушения регуляции гена (например, гена MALT1), белка (например, белка MALT1) или экспрессии или активности, или уровня любого из них у субъекта может указывать на то, что субъект будет восприимчив к лечению, которое включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Жидкостную биопсию можно проводить несколько раз в течение курса диагностики, курса мониторинга и/или курса лечения для определения одного или более клинически значимых параметров, включая без ограничений прогрессирование заболевания и/или

эффективность лечения. Например, первую жидкостную биопсию можно проводить в первый момент времени, и вторую жидкостную биопсию можно проводить во второй момент времени в течение курса диагностики, курса мониторинга и/или курса лечения. В некоторых вариантах реализации первый момент времени может представлять собой момент времени перед диагностированием заболевания у субъекта (например, если субъект является здоровым), и второй момент времени может представлять собой момент времени после развития у субъекта заболевания (например, второй момент времени можно использовать для диагностирования заболевания у субъекта). В некоторых вариантах реализации первый момент времени может представлять собой момент времени перед диагностированием заболевания у субъекта (например, если субъект является здоровым), после чего проводят мониторинг субъекта, и второй момент времени может представлять собой момент времени после мониторинга субъекта. В некоторых вариантах реализации первый момент времени может представлять собой момент времени после диагностирования заболевания у субъекта, после чего проводят лечение субъекта, и второй момент времени может представлять собой момент времени после проведения лечения; в указанных случаях второй момент времени можно использовать для оценки эффективности лечения (например, если уровень генетической(-их) мутации(-ий), обнаруженной(-ых) в первый момент времени, сокращается или не поддается обнаружению). В некоторых вариантах реализации лечение, которое проводят субъекту, может включать соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации эффективность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может быть определена путем оценки частоты аллеля с нарушением регуляции гена (например, гена *MALT1*) в сДНК, полученной у субъекта в разные моменты времени, например, сДНК, полученной у субъекта в первый момент времени, и сДНК, полученной у субъекта во второй момент времени, при этом по меньшей мере одну дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту между первым и вторым моментами времени. Некоторые варианты указанных способов могут дополнительно включать введение субъекту по меньшей мере одной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли между первым и вторым моментами времени. Например, уменьшение (например, уменьшение от 1% до примерно 99%, уменьшение от 1% до примерно 95%, уменьшение от 1% до примерно 90%, уменьшение от 1% до примерно 85%, уменьшение от 1% до примерно 80%, уменьшение от 1% до примерно 75%, уменьшение от 1% до примерно 70%, уменьшение от 1% до примерно 65%, уменьшение от 1% до примерно 60%, уменьшение от 1% до примерно 55%, уменьшение от 1% до примерно 50%, уменьшение от 1% до примерно 45%, уменьшение от 1% до примерно 40%, уменьшение от 1% до примерно 35%, уменьшение от 1% до примерно 30%, уменьшение от 1% до примерно 25%, уменьшение от 1% до примерно 20%, уменьшение от 1% до примерно 15%, уменьшение от 1% до примерно 10%, уменьшение от 1% до примерно 5%, уменьшение от примерно 5% до примерно 99%, уменьшение от примерно 10% до примерно 99%, уменьшение от примерно 15% до примерно 99%,

уменьшение от примерно 20% до примерно 99%, уменьшение от примерно 25% до примерно 99%, уменьшение от примерно 30% до примерно 99%, уменьшение от примерно 35% до примерно 99%, уменьшение от примерно 40% до примерно 99%, уменьшение от примерно 45% до примерно 99%, уменьшение от примерно 50% до примерно 99%, уменьшение от примерно 55% до примерно 99%, уменьшение от примерно 60% до примерно 99%, уменьшение от примерно 65% до примерно 99%, уменьшение от примерно 70% до примерно 99%, уменьшение от примерно 75% до примерно 95%, уменьшение от примерно 80% до примерно 99%, уменьшение от примерно 90% до примерно 99%, уменьшение от примерно 95% до примерно 99%, уменьшение от примерно 5% до примерно 10%, уменьшение от примерно 5% до примерно 25%, уменьшение от примерно 10% до примерно 30%, уменьшение от примерно 20% до примерно 40%, уменьшение от примерно 25% до примерно 50%, уменьшение от примерно 35% до примерно 55%, уменьшение от примерно 40% до примерно 60%, уменьшение от примерно 50% до примерно 75%, уменьшение от примерно 60% до примерно 80% или уменьшение от примерно 65% до примерно 85%) частоты аллеля (AF) с нарушением регуляции гена (например, гена MALT1) в сцДНК, полученной у субъекта во второй момент времени по сравнению с частотой аллеля (AF) с нарушением регуляции гена (например, гена MALT1) в сцДНК, полученной у субъекта в первый момент времени, указывает, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль являлись эффективными у субъекта. В некоторых вариантах реализации AF уменьшается настолько, что ее уровень ниже предела обнаружения прибора. В качестве альтернативы, увеличение частоты аллеля (AF) с нарушением регуляции гена (например, гена MALT1) в сцДНК, полученной у субъекта во второй момент времени, по сравнению с частотой аллеля (AF) с нарушением регуляции гена (например, гена MALT1) в сцДНК, полученной у субъекта в первый момент времени, указывает на то, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль не было эффективным у субъекта. Некоторые варианты указанных способов могут включать введение дополнительных доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, для которого была определена эффективность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Некоторые варианты указанных способов могут дополнительно включать проведение другого лечения (например, лечения, которое не включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии) субъекту, для которого была определена неэффективность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых примерах указанных способов временной промежуток между первым и вторым моментами времени может составлять от примерно 1 дня до примерно 1 года, от примерно 1 дня до примерно 11 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 10 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 9 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 8 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 7 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 6 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 5 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 4 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 3 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 10 недель, от

примерно 1 дня до примерно 2 месяцев, от примерно 1 дня до примерно 6 недель, от примерно 1 дня до примерно 1 месяца, от примерно 1 дня до примерно 25 дней, от примерно 1 дня до примерно 20 дней, от примерно 1 дня до примерно 15 дней, от примерно 1 дня до примерно 10 дней, от примерно 1 дня до примерно 5 дней, от примерно 2 дней до примерно 1 года, от примерно 5 дней до примерно 1 года, от примерно 10 дней до примерно 1 года, от примерно 15 дней до примерно 1 года, от примерно 20 дней до примерно 1 года, от примерно 25 дней до примерно 1 года, от примерно 1 месяца до примерно 1 года, от примерно 6 недель до примерно 1 года, от примерно 2 месяцев до примерно 1 года, от примерно 3 месяцев до примерно 1 года, от примерно 4 месяцев до примерно 1 года, от примерно 5 месяцев до примерно 1 года, от примерно 6 месяцев до примерно 1 года, от примерно 7 месяцев до примерно 1 года, от примерно 8 месяцев до примерно 1 года, от примерно 9 месяцев до примерно 1 года, от примерно 10 месяцев до примерно 1 года, от примерно 11 месяцев до примерно 1 года, от примерно 1 дня до примерно 7 дней, от примерно 1 дня до примерно 14 дней, от примерно 5 дней до примерно 10 дней, от примерно 5 дней до примерно 20 дней, от примерно 10 дней до примерно 20 дней, от примерно 15 дней до примерно 1 месяца, от примерно 15 дней до примерно 2 месяцев, от примерно 1 недели до примерно 1 месяца, от примерно 2 недель до примерно 1 месяца, от примерно 1 месяца до примерно 3 месяцев, от примерно 3 месяцев до примерно 6 месяцев, от примерно 4 месяцев до примерно 6 месяцев, от примерно 5 месяцев до примерно 8 месяцев или от примерно 7 месяцев до примерно 9 месяцев. В некоторых вариантах указанных способов у субъекта мог быть ранее выявлен рак с нарушением регуляции гена (например, любого примера нарушения регуляции гена, описанного в настоящем документе) (например, гена MALT1). В некоторых вариантах указанных способов у субъекта мог быть ранее диагностирован любой из типов рака, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах указанных способов у субъекта могут иметься один или более метастазов (например, один или более метастазов в головном мозге).

В некоторых из указанных выше вариантов реализации сцДНК содержит цоДНК, такую как цоДНК, связанная с MALT1. Например, сцДНК представляет собой цоДНК, такую как цоДНК, связанная с MALT1. В некоторых вариантах реализации определено, что по меньшей мере некоторая часть сцДНК представляет собой цоДНК, связанную с MALT1, например, определено, что в секвенированном и/или количественно определенном количестве совокупной сцДНК имеется слияние MALT1 и/или повышена экспрессия MALT1.

В области медицинской онкологии обычной практикой является применение комбинации различных форм лечения для лечения каждого субъекта, страдающего от рака. В медицинской онкологии другой(-ие) компонент(-ы) указанного сопутствующего лечения или терапии помимо композиций, предложенных в настоящем документе, может(могут) представлять собой, например, хирургию, лучевую терапию и химиотерапевтические агенты, такие как другие ингибиторы протеазы, ингибиторы киназы, ингибиторы сигнальной трансдукции и/или моноклональные антитела.

Например, хирургия может представлять собой открытую хирургию или минимально инвазивную хирургию. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, таким образом, также могут являться подходящими адъювантами для лечения рака, то есть их можно применять в комбинации с одним или более дополнительными способами терапии или терапевтическими агентами, например, с химиотерапевтическим агентом, имеющим такой же или отличающийся механизм действия. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять перед введением дополнительного терапевтического агента или проведением дополнительной терапии. Например, субъекту, нуждающемуся в этом, можно вводить одну или более доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода времени, а затем проводить по меньшей мере частичную резекцию опухоли. В некоторых вариантах реализации лечение одной или более дозами соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли уменьшает размер опухоли (например, опухолевую нагрузку) перед по меньшей мере частичной резекцией опухоли. В некоторых вариантах реализации субъекту, нуждающемуся в этом, можно вводить одну или более доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода времени и в условиях одного или более курсов лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации лечение одной или более дозами соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли уменьшает размер опухоли (например, опухолевую нагрузку) перед одним или более курсами лучевой терапии.

В некоторых вариантах реализации субъект страдает от рака (например, локально распространенной или метастатической опухоли), который не восприимчив к стандартной терапии или при котором стандартная терапия (например, введение химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор MALT1, ингибитор киназы, иммунотерапия, клеточная или генная терапия или облучение (например, радиоактивным йодом)) не переносится. В некоторых вариантах реализации субъект страдает от рака (например, локально распространенной или метастатической опухоли), который не восприимчив к предшествующей терапии или при котором предшествующая терапия (например, введение химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор MALT1 или другой ингибитор протеазы, иммунотерапия, клеточная или генная терапия или облучение (например, радиоактивным йодом)) не переносится. В некоторых вариантах реализации субъект страдает от рака (например, локально распространенной или метастатической опухоли), для которого отсутствует стандартная терапия. В некоторых вариантах реализации субъект ранее не получал ингибитор протеазы MALT1. Например, субъекта ранее не лечили селективным ингибитором протеазы MALT1. В некоторых вариантах реализации субъект ранее получал ингибитор протеазы MALT1.

В некоторых вариантах любых способов, описанных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического

агента, выбранного из одного или более дополнительных способов терапии или терапевтических (например, химиотерапевтических или иммуномодулирующих) агентов. Дополнительный способ терапии или терапевтический агент может представлять собой любой подходящий способ терапии или терапевтический агент, такой как те, что описаны в настоящем документе.

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают: другие терапевтические агенты, нацеленные на MALT1 (т.е. первый или второй ингибитор протеазы MALT1, например, JNJ-67856633 или CTX-177), другие ингибиторы протеазы, ингибиторы киназ (например, терапевтические агенты, нацеленные на рецепторные тирозинкиназы, такие как ингибиторы BTK или EGFR), ингибиторы пути сигнальной трансдукции, ингибиторы контрольных точек, модуляторы пути апоптоза (например, венетоклакс или обатоклакс); цитотоксические химиотерапевтические средства, способы терапии, нацеленные на ангиогенез, агенты, нацеленные на иммунную систему (включая способы иммунотерапии на основе антител и клеток и конъюгаты антитело-лекарственное средство) и лучевую терапию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде отдельных дозировок. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных дозировок последовательно в любом порядке.

В некоторых вариантах реализации другое терапевтическое средство, нацеленное на MALT1, представляет собой другой ингибитор протеазы, обладающий ингибирующей активностью в отношении MALT1. В некоторых вариантах реализации другой терапевтический ингибитор, нацеленный на MALT1, является селективным в отношении протеазы MALT1. Примеры ингибиторов протеазы MALT1 могут обладать ингибирующей активностью (IC_{50}) в отношении протеазы MALT1 менее чем примерно 1000 нМ, менее чем примерно 500 нМ, менее чем примерно 200 нМ, менее чем примерно 100 нМ, менее чем примерно 50 нМ, менее чем примерно 25 нМ, менее чем примерно 10 нМ или менее чем примерно 1 нМ при измерении в исследовании, таком как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации ингибиторы протеазы MALT1 могут обладать ингибирующей активностью (IC_{50}) в отношении протеазы MALT1 менее чем примерно 25 нМ, менее чем примерно 10 нМ, менее чем примерно 5 нМ или менее чем примерно 1 нМ при измерении в исследовании, таком как предложено в настоящем документе.

Неограничивающие примеры терапевтических агентов, нацеленных на протеазу (например, первого ингибитора MALT1 или второго ингибитора MALT1), включают JNJ-67856633 и CTX-177.

Неограничивающие примеры мультикиназных ингибиторов включают алектиниб (9-этил-6,6-диметил-8-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-11-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[b]карбазол-3-карбонитрил); амуватиниб (MP470, HPK56) (N-(1,3-бензодиоксол-5-

илметил)-4-([1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карботиоамид); апатиниб (YN968D1) (N-[4-(1-цианоциклопентил)фенил-2-(4-пиколил)амино-3-никотинамида метансульфонат); кабозантиниб (Кометрик XL-184) (N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида); довитиниб (TKI258; GFKI-258; CHIR-258) ((3Z)-4-амино-5-фтор-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-илиден]хинолин-2-он); фамитиниб (5-[2-(диэтиламино)этил]-2-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-3-метил-6,7-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он); федратиниб (SAR302503, TG101348) (N-(2-метил-2-пропанил)-3-{[5-метил-2-({4-[2-(1-пирролидинил)этокси]фенил}амино)-4-пиримидинил]амино}-бензолсульфонамид); форетиниб (XL880, EXEL-2880, GSK1363089, GSK089) (N1'-[3-фтор-4-[[6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-4-хинолил]окси]фенил]-N1-(4-фторфенил)-циклопропан-1,1-дикарбоксамида); фостамантиниб (R788) (6-[[5-фтор-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиримидинил]амино]-2,2-диметил-4-[(фосфоноокси)метил]-2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-она натриевая соль (1:2)); илорасертиб (ABT-348) (1-(4-(4-амино-7-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-3-ил)фенил)-3-(3-фторфенил)мочевина); ленватиниб (E7080, Ленвима) (4-[3-хлор-4-(циклопропиламинокарбонил)аминофеноксид]-7-метокси-6-хиолинкарбоксамида); мотесаниб (AMG 706) (N-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2-[(пиридин-4-илметил)амино]пиридин-3-карбоксамида); нинтеданиб (3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметил]-6-метоксикарбонил-2-индолин-он); понатиниб (AP24534) (3-(2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид); PP242 (торкиниб) (2-[4-амино-1-(1-метилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-1H-индол-5-ол); квизартиниб (1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-(7-(2-морфолиноэтокси)-бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)фенил)мочевина); регорафениб (BAY 73-4506, Стиварга) (4-[4-({[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфеноксид]-N-метилпиридин-2-карбоксамида гидрат); RXDX-105 (CEP-32496, агефафениб) (1-(3-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)мочевина); семаксаниб (SU5416) ((3Z)-3-[(3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он); ситраватиниб (MGCD516, MG516) (N-(3-фтор-4-{[2-(5-{[2-метоксиэтил]амино}метил)-2-пиридинил]тиено[3,2-b]пиридин-7-ил}окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)-1,1-циклопропандикарбоксамида); сорафениб (BAY 43-9006) (4-[4-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]феноксид]-N-метил-2-пиридинкарбоксамида); вандетаниб (N-(4-бром-2-фторфенил)-6-метокси-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]хиназолин-4-амин); ваталаниб (PTK787, PTK/ZK, ZK222584) (N-(4-хлорфенил)-4-(пиридин-4-илметил)фалазин-1-амин); AD-57 (N-[4-[4-амино-1-(1-метилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил]-N'-[3-(трифторметил)-фенил]мочевина); AD-80 (1-[4-(4-амино-1-пропан-2-илпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]-3-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]мочевина); AD-81 (1-(4-(4-амино-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)-

фенил)мочевина); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-2-метилфенил)-5-(тиофен-2-ил)никотинамид); BPR1K871 (1-(3-хлорфенил)-3-(5-(2-((7-(3-(диметиламино)пропокси)хиназолин-4-ил)амино)этил)тиазол-2-ил)мочевина); CLM3 (1-фенэтил-N-(1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин); EBI-907 (N-(2-хлор-3-(1-циклопропил-8-метокси-3H-пиразоло[3,4-c]изохинолин-7-ил)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид); NVP-AST-487 (N-[4-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фенил]-N'-[4-[[6-(метиламино)-4-пиримидинил]окси]фенил]мочевина); NVP-BBT594 (BBT594) (5-((6-ацетамидопиримидин-4-ил)окси)-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)-фенил)индолин-1-карбоксамида); PD173955 (6-(2,6-дихлорфенил)-8-метил-2-(3-метилсульфаниланилино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он); PP2 (4-амино-5-(4-хлорфенил)-7-(диметилэтил)пиразоло[3,4-d]пиримидин); PZ-1 (N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(4-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид); RPI-1 (1,3-дигидро-5,6-диметокси-3-[(4-гидроксифенил)метилен]-H-индол-2-он); (3E)-3-[(4-гидроксифенил)метилен]-5,6-диметокси-1H-индол-2-он); SGI-7079 (3-[2-[[3-фтор-4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]бензолацетонитрил); SPP86 (1-изопропил-3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин); SU4984 (4-[4-[(E)-(2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]фенил]-пиперазин-1-карбальдегид); сунитиниб (SU11248) (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида); TG101209 (N-трет-бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензолсульфонамида); витаферин А ((4β,5β,6β,22R)-4,27-дигидрокси-5,6:22,26-диэпоксиргоста-2,24-диен-1,26-дион); XL-999 ((Z)-5-((1-этилпиперидин-4-ил)амино)-3-((3-фторфенил)(5-метил-1H-имидазол-2-ил)метилен)индолин-2-он); BPR1J373 (производное 5-фенилтиазол-2-иламин-пиримидина); CG-806 (CG'806); DCC-2157; GTX-186; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)винил)-N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метилбензамид); SW-01 (циклобензаприна гидрохлорид); XMD15-44 (N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-3-(пиридин-3-илэтинил)бензамид (полученный на основе структуры)); ITRI-305 (DON5TB, DIB003599); BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида); BLU6864; DS-5010; GSK3179106; GSK3352589; NMS-E668; TAS0286/HM05; TPX0046; и N-(3-(2-(диметиламино)этокси)-5-(трифторметил)фенил)-2-(4-(4-этокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-фторфенил)-ацетамид.

Неограничивающие примеры терапевтических агентов, нацеленных на рецепторные тирозинкиназы (например, Trk), включают афатиниб, кабозантиниб, цетуксимаб, кризотиниб, дабрафениб, энтректиниб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, пазопаниб, панитумумаб, пертузумаб, сунитиниб, трастузумаб, 1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-

метилпиримидин-5-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевину, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, VM-902A, TPX-0005, TSR-011, GNF-4256, N-[3-[[2,3-дигидро-2-оксо-3-(1H-пиррол-2-илметил)-1H-индол-6-ил]амино]-4-метилфенил]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]мочевину, AZ623, AZ64, (S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин, AZD7451, CEP-751, CT327, сунитиниб, GNF-8625 и (R)-1-(6-(6-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)пиперидин-4-ол.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор BRAF. Неограничивающие примеры ингибиторов BRAF включают дабрафениб, вемурафениб (также называемый RG7204 или PLX4032), сорафениб тозилат, PLX-4720, GDC-0879, BMS-908662 (Bristol-Meyers Squibb), LGX818 (Novartis), PLX3603 (Hofmann-LaRoche), RAF265 (Novartis), RO5185426 (Hofmann-LaRoche) и GSK2118436 (GlaxoSmithKline). Дополнительные примеры ингибиторов BRAF известны в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор рецепторной тирозинкиназы эпидермального фактора роста (EGFR). Например, ингибиторы EGFR могут включать осимертиниб (мерелектиниб, Тагриссо), эрлотиниб (Тарцева), гефитиниб (Иресса), цетуксимаб (Эрбитукс), нецитумумаб (Порттрацца), нератиниб (Нерлинкс), лапатиниб (Тайкерб), панитумумаб (Вектибикс) и вандетаниб (Капрелса).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибиторы пути Ras-Raf-MEK-ERK (например, биниметиниб, селуметиниб, энкорафениб, сорафениб, траметиниб и вемурафениб), ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамицин, перифозин, темсилолимус) и ингибиторы других киназ, такие как барицитиниб, бригагиниб, капматиниб, данусертиб, ибрутиниб, милциклиб, кверцетин, регорафениб, руксолитиниб, семаксаниб, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-амино-N-[5,6-дигидро-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-оксо-1H-пирроло[4,3,2-ef][2,3]бензодиазепин-8-ил]циклогексанацетамид), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 и TG101209 (N-трет-бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензолсульфонамид).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор ВТК. Неограничивающие примеры ингибиторов ВТК включают ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор Bcl-2. Неограничивающие примеры ингибиторов Bcl-2 включают венетоклакс, навитоклакс, облимерсен, обатоклакс и АТ-101.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент

представляет собой ингибитор PI3K. Неограничивающие примеры ингибиторов PI3K включают идедалисиб, копанлисиб, дувелисиб, алпелисиб, таселисиб, бупарлисиб, умбралисиб и копанлисиб.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор mTOR. Неограничивающие примеры ингибиторов mTOR включают эверолимус, темсиролимус и ридафоролимус.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор HDAC. Неограничивающие примеры ингибиторов HDAC включают вориностат, ромидепсин, белиностат, хидамид, панобиностат, CXD101 и абексиностат.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор контрольных точек. Неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек включают ипилимумаб, тремелиумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 и пембролизумаб.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой цитотоксическое химиотерапевтическое средство. Неограничивающие примеры цитотоксических химиотерапевтических средств включают триоксид мышьяка, блеомицин, бендамустин, кабазитаксел, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, даунорубин, доцетаксел, доксорубин, этопозид, фторурацил, гемцитабин, иринотекан, ломустин, метотрексат, митомицин С, оксалиплатин, паклитаксел, пеметрексед, темозоломид и винкристин.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой терапевтическое средство, нацеленное на ангиогенез. Неограничивающие примеры терапевтических средств, нацеленных на ангиогенез, включают леналидомид, энзастаурин, афлиберцепт и бевацизумаб.

В некоторых вариантах реализации дополнительный способ терапии или терапевтический агент может включать полипептид гистидил-тРНК-синтетазу (HRS) или экспрессируемый нуклеотид, который кодирует полипептид HRS.

Термин «иммунотерапия» относится к агенту, который модулирует иммунную систему. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия может повышать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия может снижать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия может рекрутировать и/или усиливать активность иммунной клетки.

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой клеточную иммунотерапию (например, адоптивную Т-клеточную терапию, терапию дендритными клетками, терапию естественными клетками-киллерами). В некоторых вариантах реализации клеточная иммунотерапия представляет собой сипулейцел-Т (APC8015; Провендж™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). В некоторых вариантах реализации

клеточная иммунотерапия включает клетки, которые экспрессируют химерный рецептор антигена (CAR). В некоторых вариантах реализации клеточная иммунотерапия представляет собой терапию CAR-T-клетками. В некоторых вариантах реализации терапия CAR-T-клетками представляет собой тисагенлеклейсел (Кимриа). В некоторых вариантах реализации терапия CAR-T-клетками представляет собой аксикабтаген цилолейцел (Ескарта). В некоторых вариантах реализации терапия CAR-T-клетками представляет собой брексукабтаген аутолейцел (Текартус). В некоторых вариантах реализации терапия CAR-T-клетками представляет собой релмакабтаген аутолейцел. В некоторых вариантах реализации терапия CAR-T-клетками представляет собой ALLO-501.

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой терапию антителами (например, моноклональным антителом, конъюгированным антителом или биспецифическим антителом). В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело представляет собой бевацизумаб (Mvasti™, Авастин®), трастузумаб (Герцептин®), авелумаб (Бавенсио®), ритуксимаб (Мабтера™, Ритуксан®), ритуксимаб с гиалуронидазой человека (Rituxan Hycela™), эдреколомаб (Панорекс), даратумумаб (Дарзалекс®), оларатумаб (Лартруво™), офатумумаб (Арзерра®), алемтузумаб (Кампат®), цетуксимаб (Эрбитукс®), ореговомаб, пембролизумаб (Кейтруда®), динутиксимаб (Унитуксин®), обинутузумаб (Газива®), тремелизумаб (CP-675,206), рамуцизумаб (Цирамза®), ублитуксимаб (TG-1101), панитумумаб (Вектибикс®), элотузумаб (Эмплицити™), авелумаб (Бавенсио®), нецитумумаб (Портразза™), цирмтузумаб (UC-961), ибритумомаб (Зевалин®), исатуксимаб (SAR650984), нимотузумаб, фресолимумаб (GC1008), лирилумаб (INN), могамулизумаб (Потелигео®), фиклатузумаб (AV-299), деносумаб (Иксгева®), ленлизумаб, авелумаб, спартализумаб, пембролизумаб, утомилумаб, ублитуксимаб, блинатумомаб, ганитумаб, урелумаб, пидилизумаб, аматуксимаб, мосунетузумаб (BTCT4465A), CD20-TCB, RO7082859, XmAb13676, глофитамаб, CD20-TDB, одронекстамаб (REGN1979), IGM-2323, BTCT4465A, AMG-562 или TPI-621.

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах реализации конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой гемтузумаб озогамицин (Милотарг™), инотузумаб озогамицин (Беспонса®), брентуксимаб ведотин (Адцетрис®), адо-трастузумаб эмтанзин (TDM-1; Кадцила®), мирветуксимаб соравтанзин (IMGN853), анетумаб равтанзин, полатузумаб ведотин, лонкастуксимаб тезири (ADCT-402), камиданлумаб тезири (ADCT-301) или наратуксимаб эмтанзин (Debio 1562).

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия включает блинатумомаб (AMG103; Блинцито®) или мидостаурин (Rydapt).

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия включает токсин. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой денилейкин дифтитокс (Онтак®).

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой терапию

цитокинами. В некоторых вариантах реализации терапия цитокинами представляет собой терапию интерлейкином 2 (IL-2), терапию интерфероном альфа (IFN α), терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), терапию интерлейкином 12 (IL-12), терапию интерлейкином 15 (IL-15), терапию интерлейкином 7 (IL-7) или терапию эритропоэтином-альфа (ЭПО). В некоторых вариантах реализации терапия IL-2 представляет собой алдеслейкин (Пролейкин®). В некоторых вариантах реализации терапия IFN α представляет собой Интрон А® (Роферон А®). В некоторых вариантах реализации терапия Г-КСФ представляет собой филграстим (Нейпоген®).

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия включает один или более ингибиторов иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах реализации ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (Ервой®) или тремелиумаб (CP-675,206). В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (Кейтруда®) или ниволумаб (Опдиво®). В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Тецентрик®), авелумаб (Бавенсио®) или дурвалумаб (Имфинзи™).

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой иммунотерапию на основе мРНК. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия на основе мРНК представляет собой CV9104 (см., например, Rausch et al. (2014) *Human Vaccin Immunother* 10(11): 3146-52; и Kubler et al. (2015) *J. Immunother Cancer* 3:26).

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой терапию бациллами Кальметта-Герена (БЦЖ).

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой терапию онколитическими вирусами. В некоторых вариантах реализации терапия онколитическими вирусами представляет собой талимоген альгерпарепвек (T-VEC; Имлигик®).

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой вакцину против вируса папилломы человека (ВПЧ). В некоторых вариантах реализации вакцина против ВПЧ представляет собой Гардасил®, Гардасил9® или Церварикс®. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой вакцину против вируса гепатита В (ВГБ). В некоторых вариантах реализации вакцина против ВГБ представляет собой Энджерикс В®, Рекомбивакс HB® или GI-13020 (Тармоген®). В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой Твинрикс® или Педиарикс®. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой BiovaxID®, Онкофаг®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, лапулейцел-Т (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, гепкортеспенлисимут-Л (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac или виагенпуматуцел-Л

(HS-110).

В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой пептидную вакцину. В некоторых вариантах реализации пептидная вакцина представляет собой нелипепимут-S (E75) (NeuVax™), IMA901 или SurVaxM (SVN53-67). В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой иммуногенную персональную неоантигенную вакцину (см., например, Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой RGSН4K или NEO-PV-01. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой вакцину на основе ДНК. В некоторых вариантах реализации вакцина на основе ДНК представляет собой ДНК-вакцину маммаглобин-А (см., например, Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940).

В некоторых вариантах реализации агенты, нацеленные на иммунную систему, выбраны из алдеслейкина, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба, преднизона и сипулейцела-Т.

В некоторых вариантах реализации дополнительная терапия представляет собой лучевую терапию. Неограничивающие примеры лучевой терапии включают терапию радиоиодидами, дистанционное облучение и терапию радием-223.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой GSK-3368715, PF-06821497, цераласертиб; AZD6738, BI-894999, МАК-683, AZD-6738, таминаденант, ТАК-981, МИК-665 или данватирсен.

Дополнительные ингибиторы киназ включают агенты, описанные, например, в патентах США №7514446; 7863289; 8026247; 8501756; 8552002; 8815901; 8912204; 9260437; 9273051; опубликованной заявке на патент США №2015/0018336; международных публикациях WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; WO 2016/075224; WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; и WO 2014/011900, содержание каждой из которых включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации субъекту ранее проводили один или более способов терапии лимфомы, являющихся стандартами лечения. В некоторых вариантах реализации проводившаяся ранее терапия, являющаяся стандартом лечения, представляет собой полатузумаб ведотин, селинексор, аксикабтаген цилолейцел (Ескарта),

тисагенлеклейцел (Кимриа), бендамустин в комбинации с ритуксимабом и полатузумабом ведотином, тафаситамаб в комбинации с леналидомидом или ритуксимаб с гиалуронидазой человека (Rituxan Hycela).

В некоторых вариантах реализации субъект попутно получает терапию лимфомы, являющуюся стандартом лечения. В некоторых вариантах реализации терапия, являющаяся стандартом лечения, представляет собой полатузумаб ведотин, селинексор, аксикабтаген цилолейцел (Ескарта), тисагенлеклейцел (Кимриа), бендамустин в комбинации с ритуксимабом и полатузумабом ведотином, тафаситамаб в комбинации с леналидомидом или ритуксимаб с гиалуронидазой человека (Rituxan Hycela).

Несмотря на то, что генетическая основа онкогенеза может быть разной при разных типах рака, клеточные и молекулярные механизмы, требуемые для развития метастазов вероятно являются одинаковыми для всех типов солидных опухолей. Во время метастатического каскада в раковых клетках прекращаются ответы, подавляющие рост, происходят изменения адгезивности и вырабатываются ферменты, которые могут разрушать компоненты внеклеточного матрикса. Это приводит к отделению опухолевых клеток от исходной опухоли, инфильтрации в кровоток через новообразованную сосудистую сеть, миграции и проникновению опухолевых клеток в благоприятствующие им отдаленные участки, где они могут образовывать колонии.

Соответственно, в настоящем документе также предложены способы подавления, предотвращения, содействия предотвращению или ослабления симптомов метастазов рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Указанные способы можно применять при лечении одного или более раковых заболеваний, описанных в настоящем документе. См., например, опубликованную заявку на патент США №2013/0029925; международную публикацию WO 2014/083567; и патент США №8568998. Также см., например, Hezam K et al., *Rev Neurosci* 2018 Jan 26;29:93-98; Gao L, et al., *Pancreas* 2015 Jan;44:134-143; Ding K et al., *J Biol Chem* 2014 Jun 6; 289:16057-71; и Amit M et al., *Oncogene* 2017 Jun 8; 36:3232-3239. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак, связанный с MALT1. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с дополнительным способом терапии или другим терапевтическим агентом, как описано в настоящем документе, например, с первым или вторым ингибитором протеазы MALT1.

Термин «метастаз» является известным в данной области техники термином и обозначает формирование дополнительной опухоли (например, солидной опухоли) в участке, удаленном от первичной опухоли у субъекта, причем дополнительная опухоль включает такие же или похожие раковые клетки, что и первичная опухоль.

Также предложены способы снижения риска развития метастазов или дополнительных метастазов у субъекта, страдающего от рака, связанного с MALT1, которые включают: отбор, идентификацию или постановку диагноза рак, связанный с

MALT1, у субъекта и введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту после отбора, идентификации или постановки диагноза рак, связанный с MALT1. Также предложены способы снижения риска развития метастазов или дополнительных метастазов у субъекта, страдающего от рака, связанного с MALT1, которые включают введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от рака, связанного с MALT1. Снижение риска развития метастазов или дополнительных метастазов у субъекта, страдающего от рака, связанного с MALT1, можно сравнивать с риском развития метастазов или дополнительных метастазов у субъекта перед лечением или с субъектом или популяцией субъектов, страдающего(-их) от схожего или такого же рака, связанного с MALT1, который(-ые) не получал(-и) лечение или получал(-и) другое лечение.

Фраза «риск развития метастазов» обозначает риск того, что у субъекта, страдающего от первичной опухоли, разовьется дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в участке, удаленном от первичной опухоли субъекта в течение установленного периода времени, причем дополнительная опухоль включает такие же или схожие раковые клетки, что и первичная опухоль. Способы снижения риска развития метастазов у субъекта, страдающего от рака, описаны в настоящем документе.

Фраза «риск развития дополнительных метастазов» обозначает риск того, что у субъекта, страдающего от первичной опухоли и одной или более дополнительных опухолей в участках, удаленных от первичной опухоли (причем одна или более дополнительных опухолей включают такие же или схожие раковые клетки, что и первичная опухоль), разовьются одна или более дополнительных опухолей, удаленных от первичной опухоли, причем дополнительные опухоли включают такие же или схожие раковые клетки, что и первичная опухоль. Способы снижения риска развития дополнительных метастазов описаны в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения аутоиммунного нарушения (например, аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1), такого как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и СКВ, включающие введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах реализации, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения воспалительного нарушения (например, воспалительного нарушения, связанного с MALT1), такого как хроническая болезнь «трансплантат против хозяина», включающие введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

Также предложен способ ингибирования активности протеазы MALT1 в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением формулы (I). В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит *in vivo*, причем

способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, у которого имеется клетка млекопитающего, в которой имеется активность протеазы MALT1. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего представляет собой иммунную клетку млекопитающего. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего. В некоторых вариантах реализации раковая клетка млекопитающего представляет собой клетку любого рака, такого как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации раковая клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего, связанную с MALT1.

Также предложен способ ингибирования активности протеазы MALT1 в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением формулы (I). В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт происходит *in vivo*, причем способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, у которого имеется клетка млекопитающего, в которой имеется активность протеазы MALT1. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего представляет собой иммунную клетку млекопитающего. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего. В некоторых вариантах реализации раковая клетка млекопитающего представляет собой клетку любого рака, такого как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации раковая клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего, связанную с MALT1. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего представляет собой клетку желудочно-кишечного тракта млекопитающего.

В настоящем документе термин «приведение в контакт» относится к приведению указанных фрагментов во взаимодействие в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» протеазы MALT1 с соединением, предложенным в настоящем документе, включает введение соединения, предложенного в настоящем документе, субъекту, такому как человек, имеющему протеазу MALT1, а также, например, введение соединения, предложенного в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат млекопитающего, содержащий протеазу MALT1.

В настоящем документе также предложен способ подавления пролиферации клетки млекопитающего *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клетки млекопитающего в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

«Ингибитор протеазы MALT1», такой как определено в настоящем документе, включает любое соединение, обладающее активностью ингибирования MALT1. В некоторых вариантах реализации ингибитор протеазы MALT1 является селективным в

отношении протеазы MALT1. Примеры ингибиторов протеазы MALT1 могут обладать ингибирующей активностью (IC_{50}) в отношении протеазы MALT1 менее чем примерно 1000 нМ, менее чем примерно 500 нМ, менее чем примерно 200 нМ, менее чем примерно 100 нМ, менее чем примерно 50 нМ, менее чем примерно 25 нМ, менее чем примерно 10 нМ или менее чем примерно 1 нМ при измерении в исследовании, таком как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации ингибитор протеазы MALT1 может обладать ингибирующей активностью (IC_{50}) в отношении протеазы MALT1 менее чем примерно 25 нМ, менее чем примерно 10 нМ, менее чем примерно 5 нМ или менее чем примерно 1 нМ при измерении в исследовании, таком как предложено в настоящем документе.

В настоящем документе «первый ингибитор протеазы MALT1» или «первый ингибитор MALT1» представляет собой ингибитор протеазы MALT1, такой как определено в настоящем документе, но который не включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе. В настоящем документе «второй ингибитор протеазы MALT1» или «второй ингибитор MALT1» представляет собой ингибитор протеазы MALT1, такой как определено в настоящем документе, но который не включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе. Если в способе, предложенном в настоящем документе, одновременно применяют первый и второй ингибиторы MALT1, то первый и второй ингибиторы протеазы MALT1 являются разными.

Примеры первого и второго ингибиторов протеазы MALT1 описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации первый или второй ингибитор протеазы MALT1 может представлять собой, например, JNJ-67856633 или CTX-177.

Фраза «эффективное количество» обозначает количество соединения, которое при введении субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, является достаточным для (i) лечения заболевания или нарушения, связанного с MALT1 (такого как рак, связанный с MALT1), (ii) облегчения, ослабления или устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (iii) задержки появления одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанного в настоящем документе. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое соответствует указанному количеству, может варьироваться в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, параметры (например, масса тела) субъекта, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено специалистом в данной области техники рутинными способами.

При применении в качестве фармацевтических средств соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, можно вводить в виде фармацевтических композиций. Указанные композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться разными способами в зависимости от необходимости местного или системного лечения и от участка, который лечат. Введение

может быть местным (включая чрескожное, эпидермальное, внутриглазное введение и введение в слизистые оболочки, включая интраназальную, внутривагинальную и ректальную доставку), внутрилегочным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, включая использование небулайзера; внутритрахеальное или интраназальное), пероральным или парентеральным. Пероральное введение может включать лекарственную форму, предназначенную для введения один раз в день или два раза в день (BID). Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, интраперитонеальную, внутримышечную инъекцию или инфузию; или интракраниальное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение можно проводить в виде однократной дозы болюса или можно проводить, например, при помощи помпы непрерывного действия для перфузии. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать чрескожные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, распыляемые составы, жидкости и порошки. Традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.д. могут быть необходимыми или желательными.

В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, например, фармацевтическая композиция, полученная с применением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации композиция подходит для местного введения. При получении композиций, предложенных в настоящем документе, активный ингредиент, как правило, смешивают с вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают внутри указанного носителя в виде, например, капсулы, саше, бумажной оболочки или другого контейнера. Если вспомогательное вещество выступает в качестве разбавителя, оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выступает в качестве наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, например, вплоть до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов и стерильно упакованных порошков. В некоторых вариантах реализации композиция получена с возможностью перорального введения. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой твердый пероральный состав. В некоторых вариантах реализации композиция получена в виде таблетки или капсулы.

Кроме того, в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции, содержащие

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, могут быть получены путем тщательного смешения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтическим носителем согласно традиционным способам получения фармацевтических составов. Носитель может иметь разнообразные формы в зависимости от желаемого способа введения (например, перорального, парентерального). В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой твердую пероральную композицию.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники. Описание некоторых из указанных фармацевтически приемлемых носителей можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

Способы получения фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, второе издание, пересмотренное и расширенное*, тома 1-3, под редакцией Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, тома 1-2, под редакцией Avis et al; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, тома 1-2, под редакцией Lieberman et al; опубликовано Marcel Dekker, Inc.

При получении композиций в пероральной лекарственной форме можно применять любые из обычных фармацевтических сред. Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические добавки, консерванты, стабилизаторы, красители и т.д.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связывающие вещества, разрыхлители и т.д. Подходящие связывающие вещества включают без ограничений крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.д. Разрыхлители включают без ограничений крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.д. Твердые пероральные препараты также могут содержать покрытие из веществ, таких как сахара, или могут содержать кишечнорастворимое покрытие для модулирования тем самым основного участка всасывания. Для парентерального введения носитель, как правило, состоит из стерильной воды, и для увеличения растворимости или сохранения могут быть добавлены другие ингредиенты. Инъекционные суспензии или растворы также можно получать с применением водных носителей совместно с подходящими добавками. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат в каждой стандартной лекарственной форме, например, в таблетке, капсуле, порошке, инъекционной форме, чайной ложке и т.д., количество активного ингредиента, необходимое для доставки

эффективной дозы, как описано в настоящем документе.

Композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть получены в стандартной лекарственной форме, причем каждая дозировка содержит от примерно 5 до примерно 1000 мг (1 г), чаще от примерно 100 мг до примерно 500 мг активного ингредиента. Термин «стандартная лекарственная форма» относится к физически дискретным стандартным формам, включающим подходящие стандартные дозировки для субъекта-человека и других субъектов, и каждая стандартная форма содержит предварительно определенное количество активного вещества (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), которое по расчетам обеспечивает целевой терапевтический эффект, совместно с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в настоящем документе, содержат от примерно 5 мг до примерно 50 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанный диапазон включает соединения или композиции, содержащие от примерно 5 мг до примерно 10 мг, от примерно 10 мг до примерно 15 мг, от примерно 15 мг до примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 25 мг, от примерно 25 мг до примерно 30 мг, от примерно 30 мг до примерно 35 мг, от примерно 35 мг до примерно 40 мг, от примерно 40 мг до примерно 45 мг или от примерно 45 мг до примерно 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в настоящем документе, содержат от примерно 50 мг до примерно 500 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанный диапазон включает соединения и композиции, содержащие от примерно 50 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 150 мг, от примерно 150 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 250 мг, от примерно 250 мг до примерно 300 мг, от примерно 350 мг до примерно 400 мг или от примерно 450 мг до примерно 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в настоящем документе, содержат примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 80 мг или примерно 160 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в настоящем документе, содержат от примерно 500 мг до примерно 1000 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанный диапазон включает соединения и композиции, содержащие от примерно 500 мг до примерно 550 мг, от примерно 550 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 650 мг, от примерно 650 мг до примерно 700 мг, от примерно 700 мг до примерно 750 мг, от примерно 750 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 850 мг, от примерно 850 мг до примерно 900 мг, от примерно 900 мг до примерно 950 мг или от примерно 950 мг до примерно 1000 мг активного ингредиента.

Дневная дозировка соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может варьироваться в широком диапазоне от 1,0 до 10000 мг взрослому человеку в

день или более или в любом диапазоне между указанными значениями. Для перорального введения композиции предпочтительно обеспечивают в виде таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 160, 200, 250 и 500 миллиграммов активного ингредиента для симптоматической корректировки дозировки у субъекта, которого лечат. Эффективное количество лекарственного средства обычно доставляют в дозировке от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1000 мг/кг массы тела в день или в любом диапазоне между указанными значениями. Предпочтительно, диапазон составляет от примерно 0,5 до примерно 500 мг/кг массы тела в день или находится в любом диапазоне между указанными значениями, более предпочтительно, от примерно 1,0 до примерно 250 мг/кг массы тела в день или находится в любом диапазоне между указанными значениями, более предпочтительно, от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг массы тела в день или находится в любом диапазоне между указанными значениями. Например, диапазон может составлять от примерно 0,1 до примерно 50,0 мг/кг массы тела в день или любое количество или диапазон между указанными значениями. В другом примере диапазон может составлять от примерно 0,1 до примерно 15,0 мг/кг массы тела в день или находится в любом диапазоне между указанными значениями. В другом примере диапазон может составлять от примерно 0,5 до примерно 7,5 мг/кг массы тела в день или любое количество или диапазон между указанными значениями. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить согласно режиму от 1 до 4 раз в день или в виде однократной дневной дозы.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и, в общем случае, вводится в фармацевтически эффективном количестве. Оптимальные дозировки для введения могут быть легко определены специалистами в данной области техники. Следует понимать, таким образом, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется лечащим врачом и может варьироваться в соответствии с важными условиями, включая режим введения, фактическое вводимое соединение, концентрация препарата, состояние, которое лечат, и степень прогрессирования болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным субъектом, которого лечат, включая ответ у субъекта, возраст, массу тела, рацион, время введения и тяжесть симптомов субъекта, могут приводить к необходимости корректировки дозировок.

В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить в количестве в диапазоне от примерно 1 мг/кг до примерно 100 мг/кг. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, можно вводить в количестве от примерно 1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 45 мг/кг, от примерно 20 мг/кг до примерно 60 мг/кг или от примерно 40 мг/кг до примерно 70 мг/кг, например, примерно 5 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 25 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 35 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80

мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг или примерно 100 мг/кг.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что испытания как *in vivo*, так и *in vitro*, с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей позволяют предсказывать способность исследуемого соединения лечить или предотвращать данное нарушение.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что клинические испытания на людях, включая первые испытания на людях, испытания диапазона доз и эффективности, на здоровых субъектах и/или субъектах, страдающих от данного нарушения, можно проводить согласно способам, хорошо известным в клинической и медицинской практике.

В настоящем документе предложены фармацевтические наборы, подходящие, например, для лечения заболеваний или нарушений, связанных с MALT1, таких как рак, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе. Указанные наборы могут дополнительно включать, при необходимости, один или более разных традиционных компонентов фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что будет понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, как в виде вкладышей, так и в виде этикеток, на которых указаны вводимые количества компонентов, руководства по введению и/или руководства по смешению компонентов, также могут быть включены в набор.

ПРИМЕРЫ

Материалы и способы

Соединения, предложенные в настоящем документе, включая их соли, могут быть получены известными способами органического синтеза и могут быть синтезированы согласно любым из многочисленных возможных способов синтеза.

Взаимодействия для получения соединений, предложенных в настоящем документе, можно проводить в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистами в области органического синтеза. Подходящие растворители могут по существу не взаимодействовать с исходными веществами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят взаимодействия, например, при температурах, которые могут составлять от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данное взаимодействие можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной реакционной стадии подходящие растворители для конкретной реакционной стадии могут быть выбраны специалистом.

Получение соединений, предложенных в настоящем документе, может включать введение и удаление защиты для разных химических групп. Необходимость введения и удаления защиты и выбор подходящих защитных групп могут быть легко установлены

специалистом в данной области техники. Описание химии защитных групп можно найти, например, в *Protecting Group Chemistry*, 1^е изд., Oxford University Press, 2000; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5^е изд., Wiley-Interscience Publication, 2001; и Petursson, S. *et al.*, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 74(11), 1297 (1997).

Взаимодействия, восприимчивые к влаге или воздуху, проводили в атмосфере азота или аргона с использованием безводных растворителей и реагентов. Прохождение взаимодействия определяли либо путем аналитической тонкослойной хроматографии (ТСХ), как правило с использованием пластин для ТСХ с предварительно нанесенным покрытием Sanpont, силикагеля GF-254, слоем толщиной 0,25 мм, или путем жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС).

Как правило, используемая система аналитической ЖХ-МС состояла из Shimadzu LCMS-2020 с ионизацией электронным распылением, эксплуатируемого в режиме детектирования положительных ионов, насоса 20ADXR, автоматического пробоотборника SIL-20ACXR, печи для колонки CTO-20AC, PDA детектора M20A и МС-детектора LCMS 2020. Как правило, использовали колонку HALO C18 30*5,0 мм, 2,7 мкм. Подвижная фаза А представляла собой воду, содержащую 0,05% ТФУК, и подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил, содержащий 0,05% ТФУК. Градиент составлял от 5% подвижной фазы В до 100% за 2,0 мин, выдерживали 0,7 мин, затем возвращали к 5% подвижной фазы В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,25 мин. Печь для колонки (СТО-20АС) эксплуатировали при температуре 40,0°C. Расход составлял 1,5 мл/мин, и объем пробы составлял 1 мкл. Детектирование PDA (SPD-M20A) проводили в диапазоне 190-400 нм. Детектор МС, источник ионизации был настроен на ионизацию электронным распылением; режим сбора данных: сканирование; расход распыляющего газа: 1,5 л/мин; расход сушильного газа: 15 л/мин; напряжение в детекторе: напряжение настройки $\pm 0,2$ кВ; температура DL: 250°C; температура нагревательного блока: 250°C; диапазон сканирования: 90,00-900,00 m/z. Параметры детектора ELSD (Alltech 3300): температура дрейфовой трубки: $60 \pm 5^\circ\text{C}$; расход N₂: $1,8 \pm 0,2$ л/мин. Оптимизировали градиенты подвижной фазы для отдельных соединений.

В системе ГХ-МС, как правило, использовали Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra и ПИД- и МС-детекторы. Режим сбора данных в МС-детекторе: время начала: 2,00 мин; время завершения: 9,00 мин; Режим ACQ: сканирование; время события: 0,30 с; скорость сканирования: 2000; начальное m/z: 50,00; конечное m/z: 550,00; температура источника ионов: 200,00°C; температура в переходном блоке ГХ-МС: 250,00°C; время отсечки подачи растворителя: 2,00 мин.

Очистку путем препаративной ВЭЖХ, как правило, проводили в системе очистки Waters Auto (2545-2767) с УФ-детектором 2489. Использовали колонку Waters C18, 19×150 мм, 5 мкм. Подвижные фазы состояли из смесей ацетонитрила (5-95%) в воде, содержащих 0,1% МК (муравьиная кислота). Поддерживали расход 25 мл/мин, объем пробы составлял 1200 мкл, и в УФ-детекторе использовали два канала 254 нм и 220 нм. Оптимизировали

градиенты подвижной фазы для отдельных соединений.

Хиральную аналитическую хроматографию проводили на одной из колонок Chiralpak AS, AD, Chiralcel OD, OJ Chiralpak IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH (Daicel Chemical Industries, Ltd.); колонок (*R, R*)-Whelk-O1, (*S, S*)-Whelk-O1 (Regis technologies, Inc.); колонок CHIRAL Cellulose-SB, SC, SA (YMC Co., Ltd.) разных размеров (50×4,6 мм, 100×4,6 мм, 150×4,6 мм, 250×4,6 мм, 50×3,0 мм, 100×3,0 мм) с указанным отношением либо этанола в гексане (% эт./гекс.), либо изопропанола в гексане (% IPA/гекс.) в качестве изократических систем растворителей.

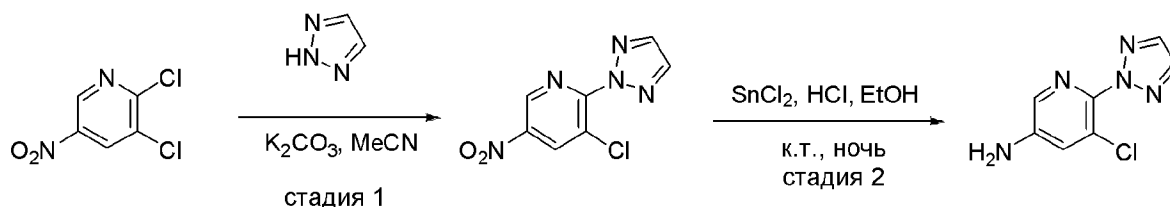
Взаимодействия с использованием микроволнового облучения, как правило, проводили при помощи Initiator производства Biotage. Концентрирование растворов проводили на роторном испарителе при пониженном давлении. Колоночную флэш-хроматографию, как правило, проводили с использованием прибора Biotage Flash Chromatography (Dyax Corp.) на силикагеле (40-60 мкм, размер пор 60 Å) в виде предварительно упакованных картриджей с указанным размером. Спектры ¹H ЯМР получали на 400 МГц спектрометрах в растворах в ДМСО-d₆, если не указано иное. Химические сдвиги выражали в частях на миллион (ppm). Тетраметилсилан (TMS) использовали в качестве внутреннего стандарта в растворах в ДМСО-d₆, и пик остаточного СН₃ОН или TMS использовали в качестве внутреннего стандарта в растворах в CD₃OD. Константы спин-спинового взаимодействия (J) указывали в герцах (Гц). Хиральную аналитическую хроматографию проводили на одной из колонок Chiralpak AS, Chiralpak AD, Chiralcel OD, Chiralcel IA или Chiralcel OJ (250×4,6 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) с указанным отношением либо этанола в гексане (% эт./гекс), либо изопропанола в гептане (% IPA/гепт.) в качестве изократических систем растворителей. Хиральную препаративную хроматографию проводили на одной из колонок Chiralpak AS, AD, Chiralcel OD, OJ, Chiralpak IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH (Daicel Chemical Industries, Ltd.); колонок (*R, R*)-Whelk-O1, (*S, S*)-Whelk-O1 (Regis technologies, Inc.); колонок CHIRAL Cellulose-SB, SC, SA (YMC Co., Ltd.) разного размера (250×20 мм, 250×30 мм, 250×50 мм) с использованием желаемых изократических систем растворителей, указанных для хиральной аналитической хроматографии.

Сокращения, используемые в настоящем документе, включают: -C(O)CH₃ (Ас); уксусная кислота (АсОН); -OC(O)CH₃ (ОАс); водный (водн.); Cbz (бензилоксикарбонил); *N, N*-диизопропилэтиламин (DIEA); *N,N*-диметилформамид (ДМФА); 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI); этилацетат (EtOAc); диэтиловый эфир (эфир или Et₂O); петролейный эфир (ПЭ); грамм(-ы) (г); час(-ы) (ч); 2-пропанол (IPA); масс-спектр (м.с. или МС); микролитр(-ы) (мкл); миллиграмм(-ы) (мг); миллилитр(-ы) (мл); миллимоль (ммоль); минута(-ы) (мин); метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ); гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (PyBOP); время удерживания (R_t); комнатная температура (к.т. или КТ); насыщенный водн. раствор хлорида натрия (солевой раствор); трифторуксусная кислота (ТФУК); тетрагидрофуран (ТГФ); флэш-хроматография (ФХ); жидкостная хроматография (ЖХ); жидкостная хроматография-

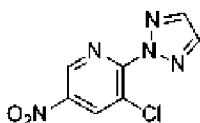
масс-спектрометрия (ЖХМС или ЖХ-МС); сверхкритическая флюидная хроматография (СФХ); *трет*-бутилоксикарбонил (Вос или ВОС); трифторид диэтиламиносеры (DAST); дихлорметан (ДХМ); диметилацетамид (ДМАА или DMAC); диметилсульфоксид (ДМСО); толуол (тол.); 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (DPPP); уксусная кислота (НОАс); 3-хлорпероксибензойная кислота (м-ХПБК); метил (Me); метанол (MeOH); хлор-оксидо-диоксо-хром; пиридин-1-ий (PCC); N-бромсукцинимид (NBS); тонкослойная хроматография (ТСХ).

Далее приведены типовые способы получения соединений, применяемых в последующих примерах, или соединений, на которые могут быть заменены соединения, применяемые в последующих примерах, которые могут быть недоступны из коммерческих источников.

Способ А1

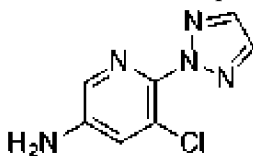


Стадия 1: 3-хлор-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин



В 500 мл колбу помещали 2,3-дихлор-5-нитропиридин (22,8 г, 118,2 ммоль, 1,0 экв.), CH₃CN (250 мл), 2H-1,2,3-триазол (9,0 г, 130,0 ммоль, 1,1 экв.) и K₂CO₃ (21,2 г, 153,6 ммоль, 1,3 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 15 часов при 40°C. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Выливали смесь в 300 мл EtOAc. Промывали органические слои H₂O (2x 300 мл) и солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли CH₂Cl₂ (50 мл). Фильтровали полученную смесь. Промывали осадок на фильтре CH₂Cl₂ (2x10 мл) и сушили с получением 3-хлор-5-нитро-2-(1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (6,8 г, выход 26%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 226 [M+H]⁺.

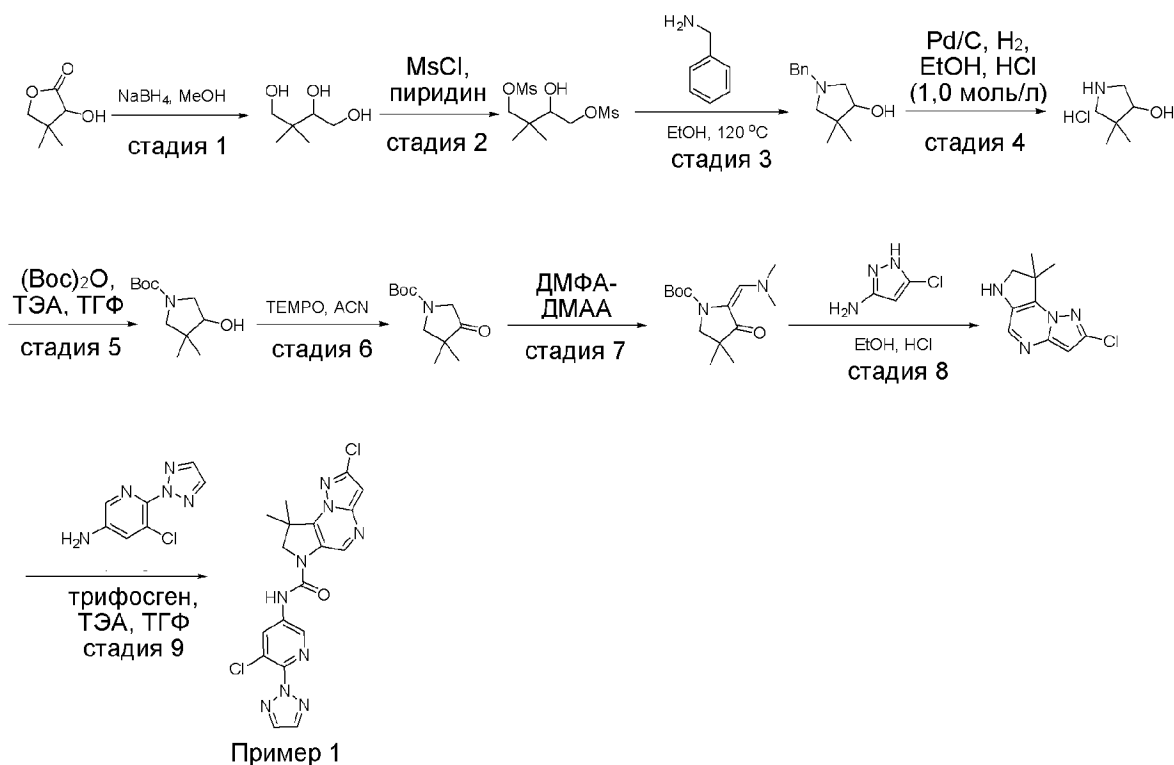
Стадия 2: 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



В 1,0 л колбу помещали 3-хлор-5-нитро-2-(1,2,3-триазол-2-ил)пиридин (6,6 г, 29,3 ммоль, 1,0 экв.) и EtOH (200 мл). Добавляли HCl (50 мл) при 0°C. Затем по частям добавляли дигидрат SnCl₂ (33,0 г, 146,3 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в

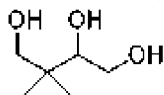
течение 15 часов при 25°C. Концентрировали смесь при пониженном давлении и растворяли остаток в воде (300 мл). Подщелачивали смесь до pH 9 при помощи 3 н. NaOH. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (2x 400 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-хлор-6-(1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (5,4 г, выход 94%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,05 (s, 2H), 7,83 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,19 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 196 [M+H]⁺.

Способ В1



Пример 1: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8,8-диметил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксаимид

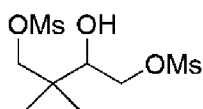
Стадия 1: 3,3-диметилбутан-1,2,4-триол



В 2,0 л 3-горлую колбу помещали пантолактон (26,0 г, 199,8 ммоль, 1,0 экв.) и MeOH (800 мл). По частям добавляли NaBH₄ (18,9 г, 499,5 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 4 часов при 25°C. Подкисляли смесь до pH 7 при помощи 1 н. HCl. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Добавляли MeOH (200 мл) и отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 3,3-диметилбутан-1,2,4-триола (21,0 г, выход 78%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,36 (s, 3H), 3,70-3,30 (m, 5H), 0,87-

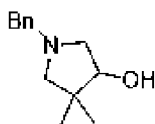
0,83 (m, 6H).

Стадия 2: 3-гидрокси-2,2-диметилбутан-1,4-диил-диметансульфонат



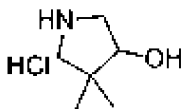
В 500 мл 3-горлую колбу помещали 3,3-диметилбутан-1,2,4-триол (21,0 г, 156,5 ммоль, 1,0 экв.) и пиридин (150 мл). По каплям добавляли метансульфонилхлорид (35,9 г, 312,9 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 18 часов при 25°C. Выливали смесь в ДХМ (200 мл). Подкисляли смесь до pH 2 при помощи 2 н. HCl. Экстрагировали полученную смесь CH₂Cl₂ (3x 300 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали CH₂Cl₂/MeOH (25:1) с получением 2-гидрокси-4-(метансульфонилокси)-3,3-диметилбутил-метансульфоната (17,4 г, выход 38%) в виде красного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,35-4,31 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 2H), 3,88 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 291 (M+H)⁺.

Стадия 3: 1-бензил-4,4-диметилпирролидин-3-ол

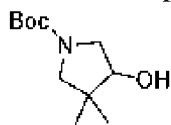


В 150 мл реактор со стойким к давлению корпусом помещали 2-гидрокси-4-(метансульфонилокси)-3,3-диметилбутил-метансульфонат (15,0 г, 51,6 ммоль, 1,0 экв.), EtOH (70 мл) и бензиламин (16,6 г, 154,9 ммоль, 3,0 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 18 часов при 120°C. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C и концентрировали в вакууме. Добавляли Et₂O (500 мл) и отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали CH₂Cl₂/MeOH (30:1) с получением 1-бензил-4,4-диметилпирролидин-3-ола (5,5 г, выход 52%) в виде красного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,32-7,22 (m, 5H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,06 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 206 (M+H)⁺.

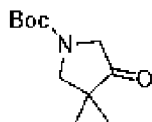
Стадия 4: гидрохлорид 4,4-диметилпирролидин-3-ола



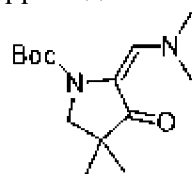
В 500 мл колбу помещали 1-бензил-4,4-диметилпирролидин-3-ол (5,6 г, 27,4 ммоль, 1,0 экв.), EtOH (140 мл), 1 н. HCl (30 мл) и Pd/C (500 мг). Перемешивали полученную смесь в течение 18 часов при 25°C в атмосфере водорода. Фильтровали полученную смесь. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4,4-диметилпирролидин-3-ола (4,0 г, выход 96%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,79-3,77 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 116 (M+H)⁺.

Стадия 5: *трет*-бутил-4-гидрокси-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилат

В 500 мл колбу помещали гидрохлорид 4,4-диметилпирролидин-3-ола (4,0 г, 26,3 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (100 мл), (Boc)₂O (8,6 г, 39,5 ммоль, 1,5 экв.) и ТЭА (13,4 г, 131,9 ммоль, 5,0 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением *трет*-бутил-4-гидрокси-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,5 г, выход 96%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,94-3,79 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,34-3,06 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 216 (M+H)⁺.

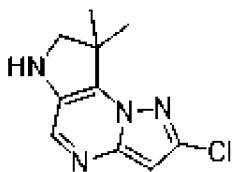
Стадия 6: *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат

В 250 мл колбу помещали *трет*-бутил-4-гидрокси-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилат (5,0 г, 23,2 ммоль, 1,0 экв.), ACN (60 мл), N-оксид N-метилморфолина (3,5 г, 30,2 ммоль, 1,3 экв.) и ТРАР (408 мг, 1,2 ммоль, 0,05 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часа при 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали ПЭ/EtOAc (8:1) с получением *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (3,4 г, выход 68%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,80 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 214 (M+H)⁺.

Стадия 7: *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метил)-4,4-диметил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

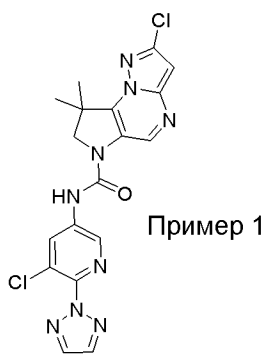
В 250 мл колбу помещали *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат (3,4 г, 15,9 ммоль) и ДМФА-ДМАА (35 мл). Перемешивали смесь в течение 5 часов при 105°C. Охлаждали реакционную смесь до 20°C и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метил)-4,4-диметил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (4,3 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 269 (M+H)⁺.

Стадия 8: 2-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин



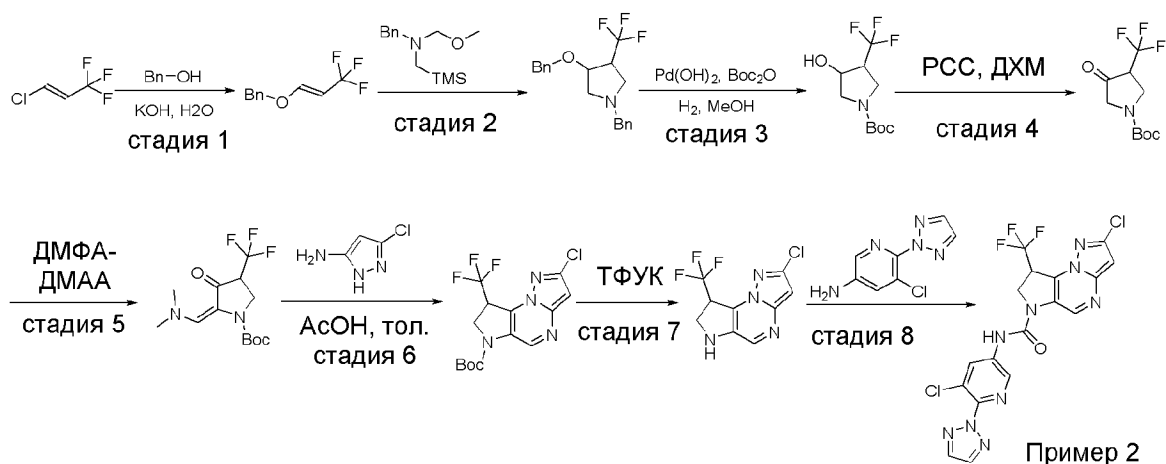
Делили смесь *трет*-бутил-(2*E*)-2-(диметиламинометил)-4,4-диметил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (4,2 г, 15,6 ммоль), 5-хлор-1Н-пиразол-3-амин (1,8 г, 15,6 ммоль), EtOH (45 мл) и HCl (4 н., 22,5 мл) и помещали равные количества в три 40 мл пробирки. Перемешивали пробирки в течение 1,5 часа при 80°C. Охлаждали реакционные смеси до 25°C, объединяли и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли водн. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3x 50 мл). Объединяли органические слои, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали MeOH/ДХМ (1/20) с получением 2-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (300 мг, выход 9%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,22 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,66 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 223 (M+H)⁺.

Стадия 9: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8,8-диметил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



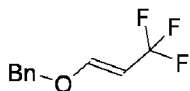
В 40 мл пробирку помещали 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 179 мг, 0,9 ммоль), ТГФ (10 мл), трифосген (113 мг, 0,4 ммоль) и N, N-диэтилэтанамином (100 мг, 1,0 ммоль). Перемешивали смесь в течение 0,5 часа при 25°C. Отфильтровывали полученное твердое вещество и в фильтрат добавляли 2-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин (170 мг, 0,8 ммоль) и N, N-диэтилэтанамином (313 мг, 3,1 ммоль). Перемешивали смесь в течение 15 часов при 25°C. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали MeOH/ДХМ (1/30) с получением 160 мг неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ. Лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8,8-диметил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (22,2 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,50 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,78 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,54 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,69 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 444 (M+H)⁺.

Способ С1



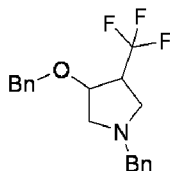
Пример 2: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (*E*)-(((3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)окси)метил)бензол



В 150 мл реактор со стойким к давлению корпусом добавляли фенолметанол (37,3 г, 344,8 ммоль), H₂O (6,2 г, 344,8 ммоль) и гидроксид калия (19,4 г, 344,8 ммоль). Добавляли (*E*)-1-хлор-3,3,3-трифторпроп-1-ен (22,5 г, 172,4 ммоль) при -20°C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 22°C, а затем еще 12,0 часа при 70°C. Охлаждали смесь до 25°C. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/гексан (1/25) с получением (*E*)-(((3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)окси)метил)бензола (11,5 г, выход 29%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,49-7,35 (m, 5H), 7,22-7,13 (m, 1H), 5,19-5,04 (m, 1H), 4,86 (s, 2H).

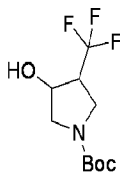
Стадия 2: 1-бензил-3-(бензилокси)-4-(трифторметил)пирролидин



В 250 мл 3-горлую колбу помещали (*E*)-(((3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)окси)метил)бензол (8,9 г, 44,1 ммоль) и N-(метоксиметил)-1-фенил-N-(триметилсилилметил)метанамин (15,7 г, 66,2 ммоль), после чего по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (503 мг, 4,4 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь в течение 5 часов при 25°C и выливали в 150 мл NaHCO₃ (водн.). Экстрагировали полученный раствор 3×150 мл EtOAc. Объединяли органические слои, сушили и концентрировали в

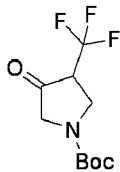
вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/гексан (1/20) с получением 1-бензил-3-бензилокси-4-(трифторметил)пирролидина (5,0 г, выход 30%) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС: m/z 336 ($M+H$)⁺.

Стадия 3: *трет*-бутил-3-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



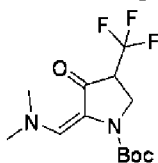
В 250 мл колбу помещали 1-бензил-3-бензилокси-4-(трифторметил)пирролидин (5,0 г, 14,9 ммоль), MeOH (60 мл), (Boc)₂O (3,6 г, 16,4 ммоль) и Pd(OH)₂/C (3,0 г). Трижды вакуумировали колбу и продували азотом, затем продували водородом. Перемешивали смесь в течение 15 часов при 25°C в атмосфере водорода (баллон). Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/гексан (1/3) с получением *трет*-бутил-3-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (3,7 г, выход 77%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 4,60-4,53 (m, 1H), 3,90-3,65 (m, 2H), 3,57-3,30 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,70-2,45 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 256 ($M+H$)⁺.

Стадия 4: *трет*-бутил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В 250 мл колбу помещали *трет*-бутил-3-гидрокси-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (2,2 г, 8,4 ммоль), ДХМ (50 мл), хлорхромат пиридиния (PCC) (7,26 г, 33,7 ммоль) и силикагель (2,0 г). Перемешивали смесь в течение 48 часов при 40°C. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/гексан (1/10) с получением *трет*-бутил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (560 мг, выход 24%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 4,20-4,09 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 3H), 3,45-3,30 (m, 1H), 1,51 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 254 ($M+H$)⁺.

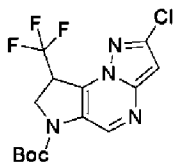
Стадия 5: *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В 100 мл колбу помещали *трет*-бутил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (560 мг, 2,2 ммоль) и ДМФА-ДМАА (6 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 35°C. Концентрировали смесь в вакууме с получением *трет*-бутил-(2*E*)-2-

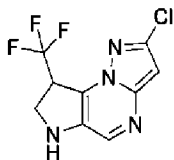
(диметиламинометил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (682 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 309 (M+H)⁺.

Стадия 6: *трет*-бутил-2-хлор-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



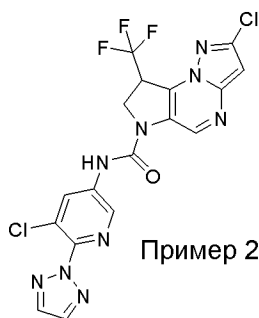
В 100 мл колбу помещали *трет*-бутил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (682 мг, 2,7 ммоль), 3-хлор-1Н-пиразол-5-амин (316 мг, 2,7 ммоль), толуол (10 мл) и AcOH (1 мл). Перемешивали смесь в течение 15 часов при 95°C. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме. Затем добавляли 20 мл NaHCO₃ (водн.). Экстрагировали полученный раствор 3×20 мл EtOAc. Объединяли органические слои, сушили и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/гексан (1/20) с получением *трет*-бутил-2-хлор-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (200 мг, выход 18%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ : 8,83-8,79 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,37-4,20 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 363 (M+H)⁺.

Стадия 7: 2-хлор-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



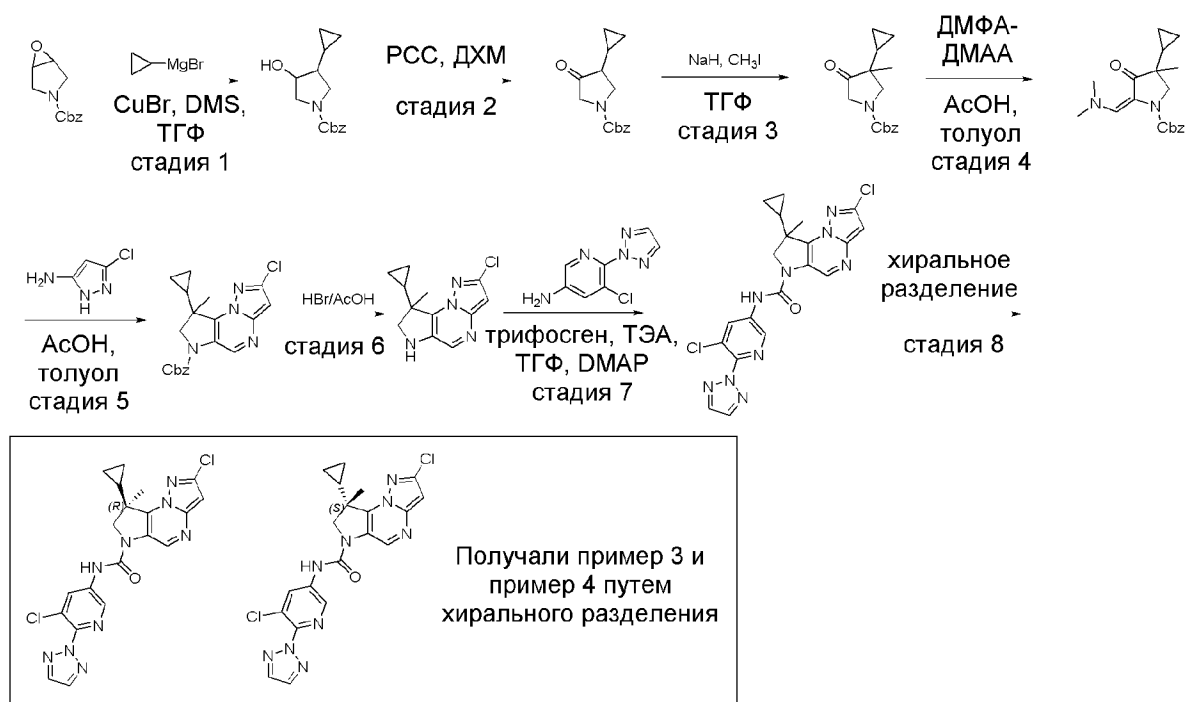
В 100 мл колбу помещали *трет*-бутил-2-хлор-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат (170 мг, 0,5 ммоль), ДХМ (8 мл) и ТФУК (2 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 25°C и концентрировали в вакууме. Затем добавляли 30 мл NaHCO₃ (водн.). Экстрагировали полученный раствор 3×40 мл ДХМ. Объединяли органические слои, сушили и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем тонкослойной хроматографии с продвижением фронта смеси MeOH/ДХМ (1/35) с получением 2-хлор-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (75 мг, выход 55%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 263 (M+H)⁺.

Стадия 8: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



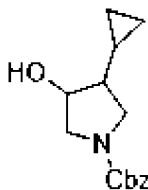
В 40 мл пробирку помещали 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 67 мг, 0,3 ммоль), ТГФ (8 мл), бис(трихлорметил)карбонат (51 мг, 0,2 ммоль) и N, N-диэтилэтанамина (43 мг, 0,4 ммоль). Перемешивали смесь в течение 0,5 часа при 25°C. Отфильтровывали твердое вещество. Затем в фильтрат добавляли 2-хлор-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин (75 мг, 0,29 ммоль) и N, N-диэтилэтанамина (115 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали смесь в течение 15,0 часа при 25°C и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали MeOH/ДХМ (1/35) с получением 101 мг неочищенного вещества. Затем проводили очистку неочищенного вещества путем препаративной ВЭЖХ. Лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (53,8 мг, выход 38%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,72 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,77 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,49-5,26 (m, 1H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 484 ($M+H$) $^+$.

Способ D1



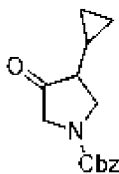
Примеры 3 и 4: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (S)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: бензил-3-циклопропил-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат



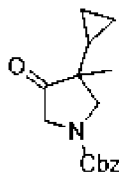
В перемешиваемый раствор бензил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (1,2 г, 5,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли бромид циклопропилмагния (0,5 М, 32,4 мл) при -30°C . Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при -15°C . Гасили реакцию NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали раствор EtOAc (3x 50 мл). Концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали 0-100% EtOAc в гексане) с получением бензил-3-циклопропил-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, выход 70%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 7,29-7,58 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,25-4,29 (m, 1H), 3,52-3,80 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 1H), 0,11-0,66 (m, 5H). ЖХ-МС: m/z 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: бензил-3-циклопропил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат



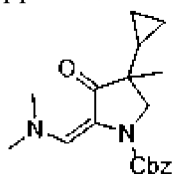
В перемешиваемую смесь бензил-3-циклопропил-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (0,95 г, 3,64 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли хлорхромат пиридиния (РСС) (165,3 мг, 766,7 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 25°C. Отфильтровывали твердые вещества и промывали ДХМ (3x 50 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали 0-100% EtOAc в гексане) с получением бензил-3-циклопропил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (0,6 г, выход 64%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 7,30-7,33 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,25-4,29 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 3,52-3,80 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 1H), 0,11-0,66 (m, 5H). ЖХ-МС: m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: бензил-3-циклопропил-3-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь бензил-3-циклопропил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,86 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли гидрид натрия (177,3 мг, 4,6 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 0°C. В смесь по каплям добавляли CH_3I (547,6 мг, 3,9 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 0°C. Гасили реакцию, выливая смесь в нас. NH_4Cl (20 мл), и экстрагировали EtOAc (3x 10 мл). Промывали органические слои соевым раствором (2x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали 0-100% EtOAc в гексане) с получением бензил-3-циклопропил-3-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (0,6 г, 48%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 7,39 (s, 5H), 5,20 (s, 2H), 3,95-4,29 (m, 1H), 3,35-3,58 (m, 1H), 1,28-1,35 (m, 4H), 0,22-0,55 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

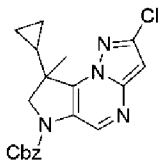
Стадия 4: бензил-(2E)-4-циклопропил-2-(диметиламинометил)-4-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат



К бензил-3-циклопропил-2,3-диметил-4-оксопирролидин-1-карбоксилату (0,60 г, 2,09 ммоль) добавляли 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамин (248,8 мг, 2,1 ммоль, 279,6 мкл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 80°C. Охлаждали полученную смесь до к.т.

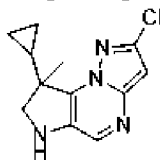
и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-(2*E*)-4-циклопропил-2-(диметиламинометил)-4-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (0,8 г, неочищенный) в виде красного вязкого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 329 $[M+H]^+$.

Стадия 5: бензил-2-хлор-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



Перемешивали смесь 3-хлор-1Н-пиразол-5-амин (286,3 мг, 2,4 ммоль) и бензил-(2*E*)-4-циклопропил-2-(диметиламинометил)-4-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,44 ммоль) в толуоле (10 мл) и АсОН (1 мл) в течение 4 часов при 80°C. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали 0-100% EtOAc в гексане) с получением бензил-2-хлор-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (0,2 г, выход 24%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,22 (s, 1H), 7,32-7,53 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,58-3,73 (m, 1H), 1,07-1,35 (m, 4H), 0,22-0,64 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 383 $[M+H]^+$.

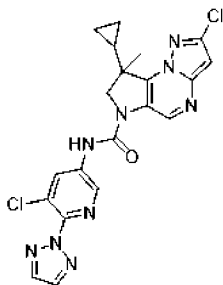
Стадия 6: 2-хлор-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



Перемешивали раствор бензил-2-хлор-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (0,1 г, 261,2 мкмоль) в НВг/АсОН (1 мл, 13,6 мкмоль) в течение 3 часов при 25°C. Концентрировали смесь в вакууме с получением неочищенного продукта. Разбавляли остаток EtOAc (30 мл), промывали насыщенным бикарбонатом натрия (3x 20 мл), соевым раствором (2x 20 мл) и водой (20 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали 0-100% EtOAc в гексане) с получением 2-хлор-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (0,02 г, выход 31%) в виде коричневого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,37 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,38-3,41 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 4H), 0,44-0,84 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 249 $[M+H]^+$.

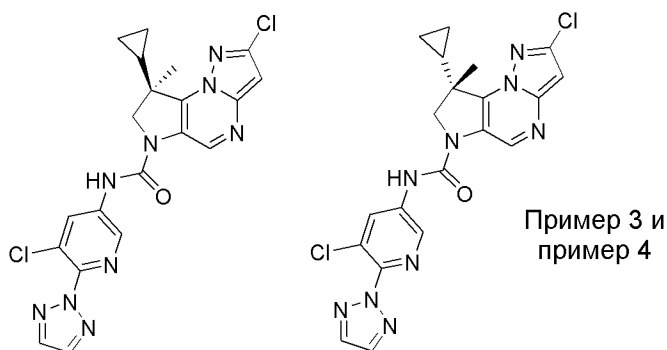
Стадия 7: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-

карбоксамид



В перемешиваемую смесь 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амина (стадия 2 **способа А1**; 40,0 мг, 204,5 мкмоль) и бис(трихлорметил)карбоната (42,5 мг, 143,2 мкмоль) в ТГФ (1 мл) по каплям добавляли ТЭА (62,1 мг, 613,5 мкмоль, 85,5 мкл) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C и фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2-хлор-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (25,4 мг, 102,2 мкмоль) в ТГФ (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амина (12,5 мг, 102,2 мкмоль) и перемешивали в течение 16 часов при 25°C. Разбавляли остаток EtOAc (300 мл), промывали солевым раствором (2х 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сначала очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали 0-100% EtOAc в гексане), затем путем препаративной ВЭЖХ с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (3,7 мг, выход 8%) в виде рацемической смеси. ЖХ-МС: m/z 470 [M+H]⁺.

Стадия 8: Разделение энантиомеров с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида.



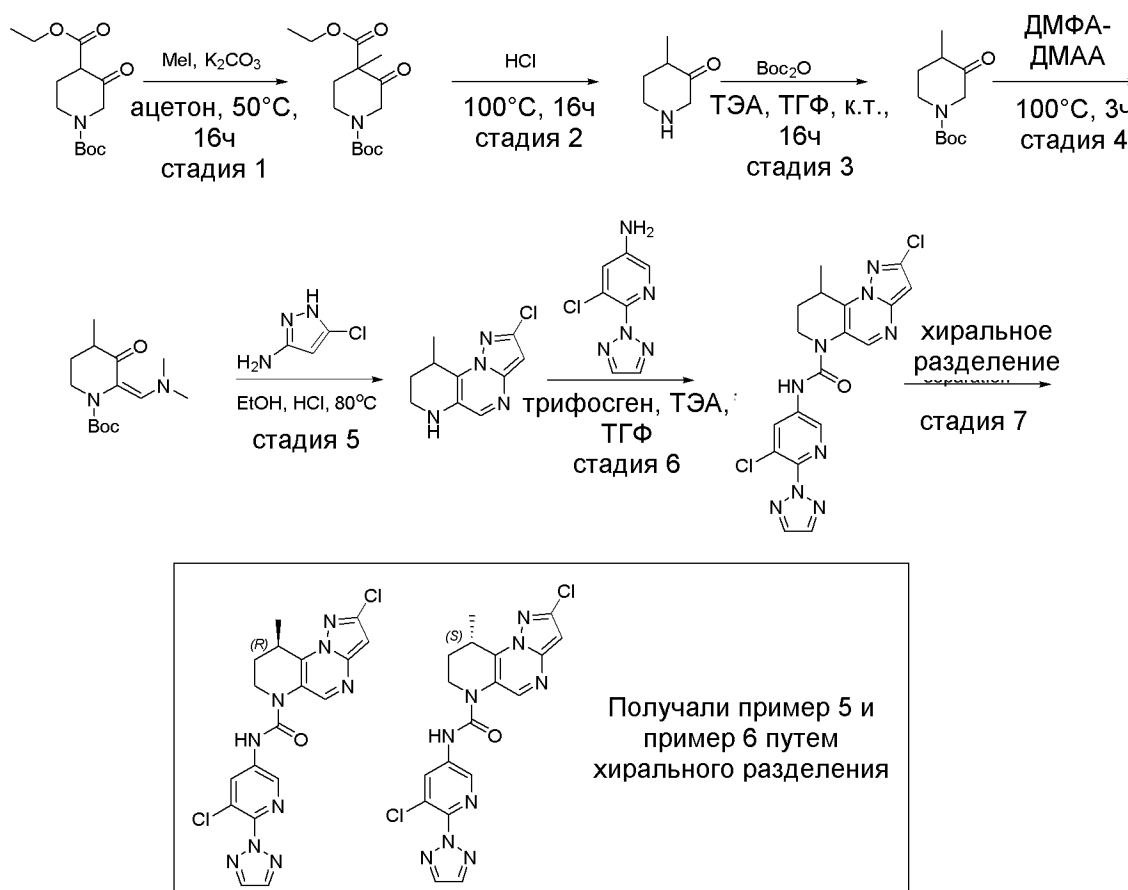
Очищали рацемическую смесь 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (50,0 мг, 106,1 мкмоль) путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс.:ДХМ=3:1 (10 mM NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; изократический режим 20%

В; 254/220 нм; RT1: 12,586; RT2: 15,434; объем пробы: 0,6 мл; число циклов: 5). Концентрировали элюируемый первым изомер, лиофилизировали и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением соединения согласно **примеру 3** (14,1 мг, 37%). Концентрировали элюируемый вторым изомер, лиофилизировали и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением соединения согласно **примеру 4** (12,8 мг, 34%).

Пример 3: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,38 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 3,77-3,84 (m, 2H), 1,81-1,82 (m, 4H), 0,73-0,76 (m, 1H), 0,69-0,71 (m, 2H), 0,58-0,61 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

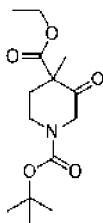
Пример 4: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,34 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 3,78-3,84 (m, 2H), 1,81-1,82 (m, 4H), 0,86-0,91 (m, 1H), 0,74-0,78 (m, 2H), 0,72-0,73 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ E1



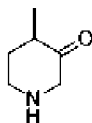
Примеры 5 и 6: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9-метил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамид и (S)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9-метил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамид

Стадия 1: 1-(*трет*-бутил)-4-этил-4-метил-3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилат



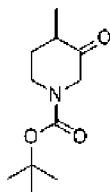
В перемешиваемый раствор 1-*tert*-бутил-4-этил-3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилата (20 г, 73 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (20,4 г, 146 ммоль, 2 экв.) в ацетоне (100 мл) добавляли MeI (20,9 г, 146 ммоль, 2 экв.) при к.т. в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 50°C в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Фильтровали полученную смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (3x 50 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (300 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-*tert*-бутил-4-этил-4-метил-3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилата (20 г, 91%) в виде желтой жидкости. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 4,08-4,18 (m, 2H), 3,46-3,63 (s, 2H), 2,54-2,62 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,36 (s, 3H), 1,19-1,34 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 286 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 4-метилпиперидин-3-он



Перемешивали раствор 1-*tert*-бутил-4-этил-4-метил-3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилата (6 г, 21 ммоль, 1 экв.) в HCl (60 мл) в течение 16 часов при 100°C. Оставляли смесь охлаждаться до к.т. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4-метилпиперидин-3-она (6 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 114 $[M+H]^+$.

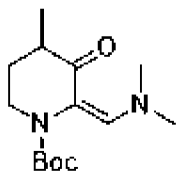
Стадия 3: *tert*-бутил-4-метил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор гидрохлорида 4-метилпиперидин-3-она (6 г, 40 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (12,2 г, 120 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (100 мл) по частям добавляли $W_{O_2}O$ (26,3 г, 120 ммоль, 3 экв.) при к.т. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при к.т. Гасили реакцию, добавляя воду (200 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3x 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя $CH_2Cl_2/ПЭ$ (10:1), с получением *tert*-бутил-4-метил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (4,7 г, 55%) в виде желтой жидкости. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 4,07-4,11 (m, 2H), 3,33-

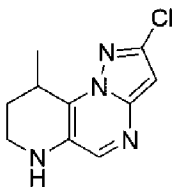
3,48 (m, 2H), 2,42-2,47 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,15 (d, $J=6,9$ Гц, 6H). ЖХ-МС: m/z 214 $[M+H]^+$.

Стадия 4: *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метилен)-4-метил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат



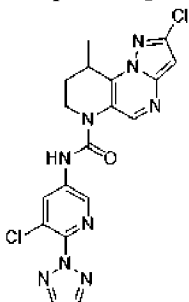
Перемешивали раствор *трет*-бутил-4-метил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (2 г, 9,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА-ДМАА (10 мл) в течение 4 часов при 100°C. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2*E*)-2-[(диметиламино)метилен]-4-метил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (2 г, 79%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 269 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-хлор-9-метил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин



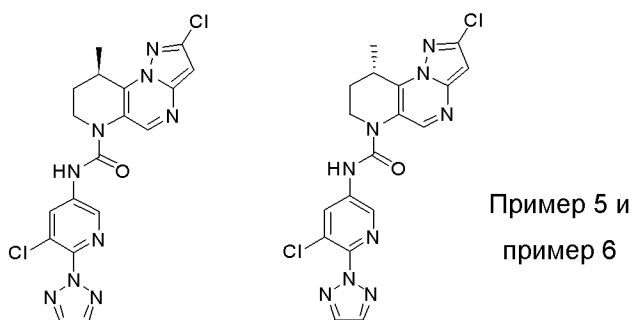
В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(2*E*)-2-[(диметиламино)метилен]-4-метил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 7,4 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) добавляли 5-хлор-1Н-пиразол-3-амин (0,9 г, 7,4 ммоль, 1,0 экв.) и HCl в 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 80°C. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали ПЭ/EtOAc (1:1) с получением 2-хлор-9-метил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидина (260 мг, 15%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8,18 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,10-3,27 (m, 1H), 1,73-2,03 (m, 2H), 1,35 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 223 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9-метил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 242,4 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и ТЭА (125,4 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли трифосген (122,6 мг, 0,4 ммоль, 0,4 экв.) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при 25°C. Отфильтровывали твердые вещества и в фильтрат добавляли 2-хлор-9-метил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин (230 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 25°C. Выливали смесь в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ. Лиофилизировали собранные фракции с получением 16 мг 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9-метил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида (выход 3%) в виде рацемической смеси. ЖХ-МС: m/z 444 [M+H]⁺.

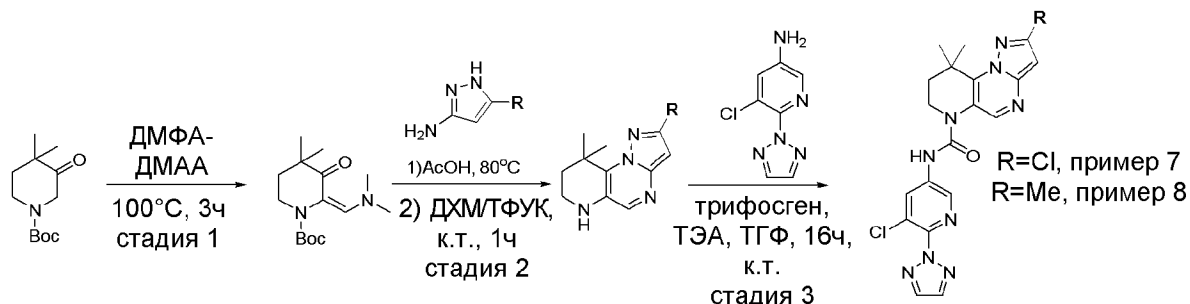
Стадия 7: Разделение энантиомеров с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9-метил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида и (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9-метил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида



Подвергали 100 мг 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9-метил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс.:ДХМ=3:1 (10 мМ NH₃-МЕОН)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; изократический режим 20% В; 254/220 нм; RT1: 12,586; RT2: 15,434; объем пробы: 0,6 мл; число циклов: 5) с получением элюируемого первым изомера, соединения согласно **примеру 5** (46 мг, выход 10%), и элюируемого вторым изомера, соединения согласно **примеру 6** (45 мг, выход 9%).

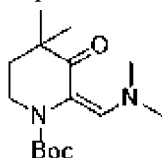
Пример 5: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,99 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,39 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 1,91-1,94 (m, 1H), 1,47 (d, J=6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 444 [M+H]⁺.

Пример 6: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,99 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,39 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 1,91-1,94 (m, 1H), 1,47 (d, J=6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС: 444

[M+H]⁺.**Способ F1**

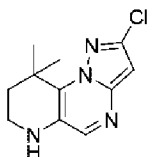
Пример 7: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-a]пиридо[2,3-e]пиримидин-6(7H)-карбоксамид

Стадия 1: *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метил)-4,4-диметил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат



Перемешивали раствор *трет*-бутил-4,4-диметил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 22,0 ммоль) в 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамине (20 мл) в течение 3 часов при 100°C в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме с получением продукта *трет*-бутил-(2*E*)-2-(диметиламинометил)-4,4-диметил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, выход 80%) в виде коричневого маслянистого вещества. Использовали неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 283 [M+H]⁺.

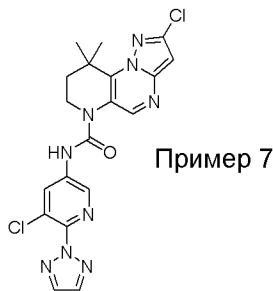
Стадия 2: 2-хлор-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридо[2,3-e]пиримидин



Перемешивали раствор 5-хлор-1H-пиразол-3-амин (83,2 мг, 708,3 мкмоль) и *трет*-бутил-(2*E*)-2-(диметиламинометил)-4,4-диметил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 708,3 мкмоль) в AcOH (4 мл) в течение 3 часов при 80°C в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C и концентрировали в вакууме. Добавляли ТФУК (0,5 мл) и ДХМ (2,5 мл). Перемешивали полученную смесь еще 1 час при 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали 0-50% этилацетата в гексане) с получением 2-хлор-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридо[2,3-e]пиримидина (80 мг, выход 48%) в виде светло-

желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 237 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамид



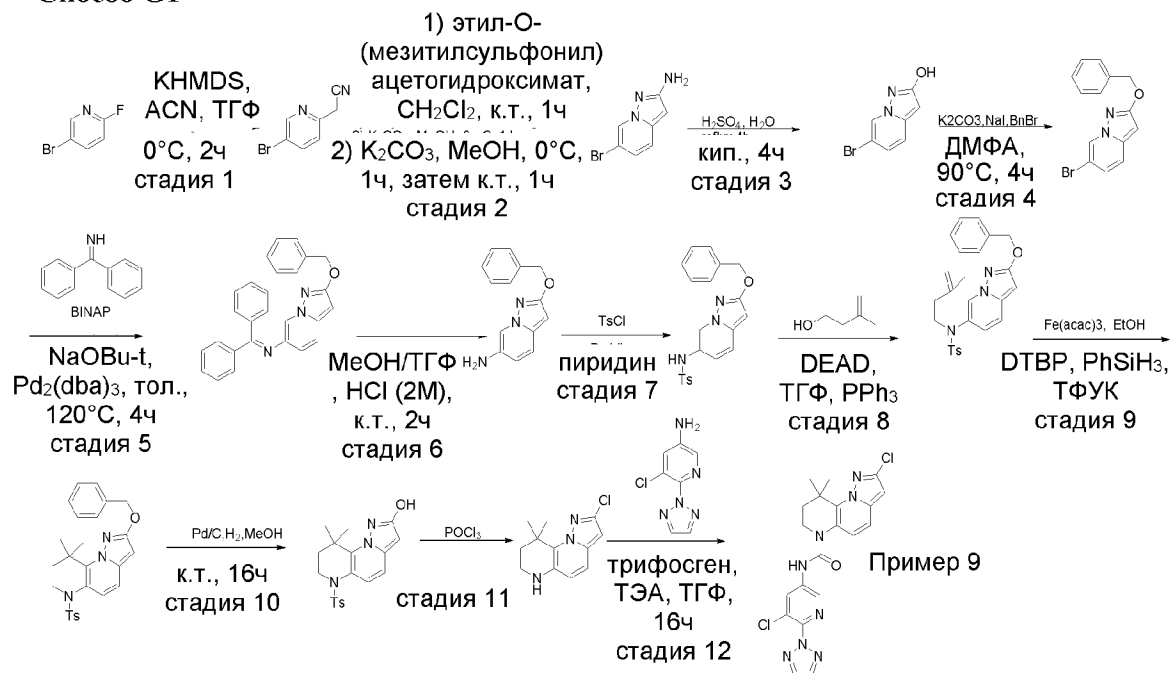
В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 69 мг, 354,9 мкмоль) в ТГФ (6 мл) по частям добавляли бис(трихлорметил)карбонат (52 мг, 177,4 мкмоль) и N, N-диэтилэтанами́н (38 мг, 384,4 мкмоль, 53,6 мкл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при 25°C. Отфильтровывали твердые вещества. В фильтрат по частям добавляли 2-хлор-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин (70 мг, 295,7 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при 25°C. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь 3x 50 мл ДХМ. Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт (70 мг) путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида (25 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,63 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,88-3,90 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,98-2,00 (m, 2H), 1,65 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 458 $[M+H]^+$.

Пример 8: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамид



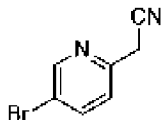
Получали указанное в заголовке соединение согласно **способу F1** с использованием 5-метил-1H-пиразол-3-амин на стадии 2 (46 мг, выход 22%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 8,60 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,03 (s, 2H), 6,46 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 3,94-3,97 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,07 (dt, $J=8,4, 2,8$ Гц, 2H), 1,77 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 438 $[M+H]^+$.

Способ G1



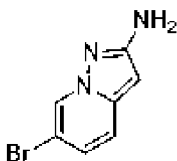
Пример 9: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-a][1,5]нафтиридин-6(7H)-карбоксамид

Стадия 1: 2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетонитрил



В 2000 мл круглодонной колбе в раствор бис(триметилсилил)азанида калия (1 М, 852,3 мл) по каплям добавляли ацетонитрил (17,5 г, 426,2 ммоль, 22,3 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут. По каплям добавляли раствор 5-бром-2-фторпиридина (15 г, 85,2 ммоль, 8,8 мл) в ТГФ (10 мл) и перемешивали смесь еще 2 часа. Гасили реакцию $\text{H}_2\text{O}/\text{нас. NH}_4\text{Cl}$ (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 1500 мл). Промывали объединенные органические экстракты соевым раствором (1000 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии (элюировали 0-50% EtOAc в гексане) с получением 2-(5-бром-2-пиридил)ацетонитрила (6 г, 30,4 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

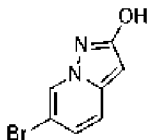
Стадия 2: 6-бромпиразоло[1,5-a]пиридин-2-амин



В перемешиваемый раствор этил-(1E)-N-(2,4,6-триметилфенил)-сульфонилоксиетанимида (13,0 г, 45,7 ммоль) в 1,4-диоксане (26 мл) по каплям добавляли хлорную кислоту (8,7 г, 60,9 ммоль, чистота 70%) при 0°C в атмосфере N_2 . Перемешивали

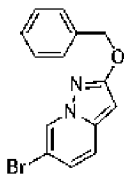
полученную смесь в течение 30 минут при 0°C в атмосфере азота. По каплям добавляли воду (60 мл) в течение 3 минут при 0°C. Отфильтровывали твердое вещество и растворяли осадок на фильтре в ДХМ (240 мл), и сушили полученный раствор над безводным сульфатом натрия с получением прозрачного раствора. Затем по каплям добавляли полученный раствор при 0°C в атмосфере N₂ в течение 30 минут в перемешиваемый раствор 2-(5-бром-2-пиридил)ацетонитрила (6 г, 30,4 ммоль) в ДХМ (240 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 60 минут при 25°C в атмосфере азота. Концентрировали ее в вакууме и разбавляли MeOH (160 мл). В полученную смесь по частям добавляли карбонат трикалия (12,6 г, 91,4 ммоль, 5,5 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь еще 2 часа при 25°C. Разбавляли полученный раствор 250 мл воды и экстрагировали EtOAc (3x 250 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/ПЭ (1/1) с получением 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-2-амин (2,8 г, выход 43%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,58 (dt, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,24 (dd, *J*=9,2, 0,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J*=9,2, 1,8 Гц, 1H), 5,69 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H). ЖХ-МС: *m/z* 212 [M+H]⁺.

Стадия 3: 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ол



Перемешивали раствор 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-2-амин (2,8 г, 13,20 ммоль) в H₂SO₄ (20 мл, 50%) в течение 2 часов при 100°C в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до к.т. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3x 50 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ола (2,5 г, выход 89%) в виде коричневого твердого вещества. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС: 213 [M+H]⁺.

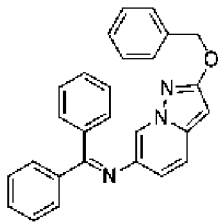
Стадия 4: 2-(бензилокси)-6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин



В перемешиваемую смесь 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ола (2,5 г, 11,7 ммоль), карбоната калия (4,9 г, 35,2 ммоль) и йодида натрия (1,8 г, 11,7 ммоль) в ДМФА (15 мл) по частям добавляли бромметилбензол (2,0 г, 11,7 ммоль, 1,4 мл) при к.т. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 90°C. Оставляли смесь охлаждаться до к.т., разбавляли 150 мл карбоната натрия (водн.) и экстрагировали EtOAc (3x 150 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на

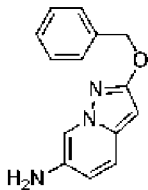
силикагеле (элюировали ДХМ/МеОН (10:1)) с получением 2-бензилокси-6-бромпиразоло[1,5-а]пиридина (2,5 г, выход 70%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 303 $[M+H]^+$.

Стадия 5: N-(2-(бензилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимин



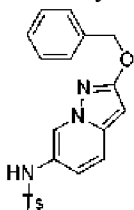
В раствор дифенилметанимина (1,8 г, 9,9 ммоль, 1,7 мл) и 2-бензилокси-6-бромпиразоло[1,5-а]пиридина (2,5 г, 8,2 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат натрия (1,6 г, 16,5 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (755,2 мг, 824,7 мкмоль) и бензил-[1-[2-[бензил(фенил)фосфанил]-1-нафтил]-2-нафтил]фенилфосфан (1,1 г, 1,6 ммоль). После перемешивания в течение 4 часов при 120°C в атмосфере азота концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/ПЭ (1/5) с получением N-(2-бензилоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимина (2,4 г, выход 72%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 404 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 2-(бензилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-амин



Перемешивали смесь N-(2-бензилоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимина (2,4 г, 6,0 ммоль), HCl (2 М, 6,0 мл), ТГФ (10 мл) и МеОН (10 мл) в течение 2 часов при 25°C в атмосфере азота. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/МеОН=10:1) с получением 2-бензилоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-амина (1,1 г, выход 78%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 240 $[M+H]^+$.

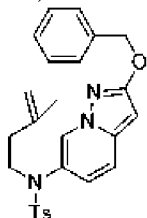
Стадия 7: N-(2-(бензилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-4-метилбензолсульфонамид



Перемешивали раствор 2-бензилоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-амина (1,1 г, 4,8 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (999 мг, 5,2 ммоль) в пиридине (15 мл) в течение ночи при к.т. в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь в вакууме. К остатку добавляли воду (150 мл) и доводили рН примерно до 7, добавляя 0,5 М HCl. Экстрагировали

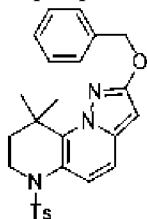
смесь EtOAc (3x 140 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием ПЭ/ЭА (1:1) в качестве элюента с получением N-(2-бензилоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-4-метилбензолсульфонамида (1,6 г, выход 85%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 394 $[M+H]^+$.

Стадия 8: N-(2-(бензилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-4-метил-N-(3-метилбут-3-ен-1-ил)бензолсульфонамид



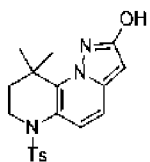
В перемешиваемый раствор 3-метилбут-3-ен-1-ола (385 мг, 4,5 ммоль), трифенилфосфана (2,1 г, 8,1 ммоль) и N-(2-бензилоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-4-метилбензолсульфонамида (1,6 г, 4,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли изопропил-N-изопропоксикарбонилиминокарбамат (2 М, 4,1 мл) при 0°C в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием ПЭ/EtOAc (5:1) в качестве элюента с получением N-(2-бензилоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-4-метил-N-(3-метилбут-3-енил)бензолсульфонамида (1,5 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 462 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 2-(бензилокси)-9,9-диметил-6-тозил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридин



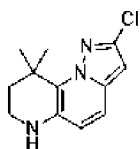
В перемешиваемую смесь 2-бензилокси-N-(3-метилбут-3-енил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-амина (300 мг, 976,0 мкмоль) и (Z)-4-оксепент-2-ен-2-ола железа (III) (172 мг, 488,0 мкмоль) в EtOH (2 мл) по частям добавляли фенилсилан (22 мг, 203,3 мкмоль), 2-трет-бутилперокси-2-метилпропан (35 мг, 244,0 мкмоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (222 мг, 2,0 ммоль) при к.т. в атмосфере азота и перемешивали смесь в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Концентрировали смесь в вакууме и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием ПЭ/EtOAc (5:1) в качестве элюента с получением 2-(бензилокси)-9,9-диметил-6-тозил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридина (150 мг, выход 33%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 462 $[M+H]^+$.

Стадия 10: 9,9-диметил-6-тозил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридин-2-ол



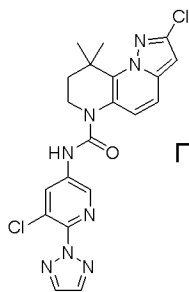
В раствор 2-бензилокси-9,9-диметил-6-(п-толуолсульфонил)-7,8-дигидропиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридина (300 мг, 649,9 мкмоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (10%, 38,5 мг) в атмосфере азота в 100 мл круглодонной колбе. Перемешивали смесь при к.т. в течение 16 часов в атмосфере водорода с использованием баллона с водородом, фильтровали через подложку с целитом и концентрировали при пониженном давлении. Сушили остаток с получением 9,9-диметил-6-тозил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридин-2-ола (150 мг, выход 62%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 372 $[M+H]^+$.

Стадия 11: 2-хлор-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридин



В 4 мл пробирку добавляли 9,9-диметил-6-(п-толуолсульфонил)-7,8-дигидропиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридин-2-ол (100 мг, 269,2 мкмоль) и $POCl_3$ (0,8 мл) при к.т. Перемешивали полученную смесь в течение 6 часов при 145°C в атмосфере азота. Выливали реакционную смесь в 50 г колотого льда. Экстрагировали полученную смесь $CHCl_3$ (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) в качестве элюента с получением 2-хлор-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,5]натфиридина (15 мг, выход 24%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 236 $[M+H]^+$.

Стадия 12: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридин-6(7H)-карбоксамид

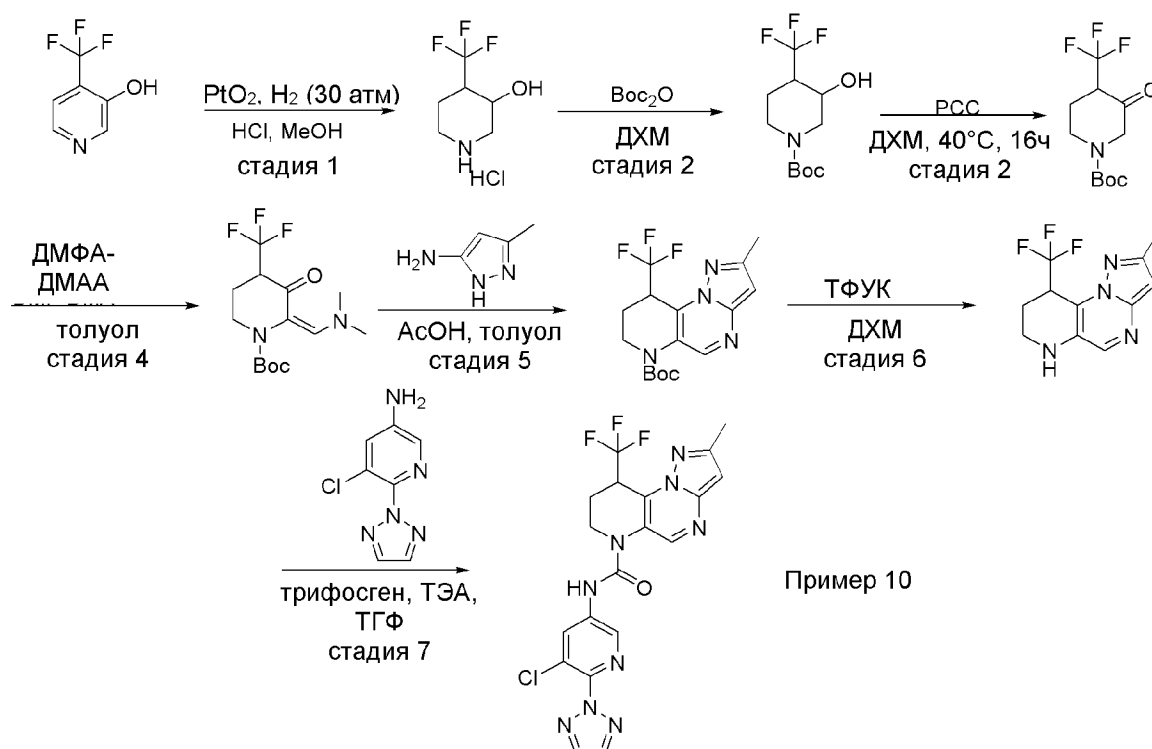


Пример 9

В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амина (стадия 2 **способа A1**; 15,9 мг, 81,5 мкмоль) в ТГФ (3 мл) по частям добавляли бис(трихлорметил)карбонат (12 мг, 40,7 мкмоль) и N, N-диэтилэтанамин (10 мг, 101,8 мкмоль, 14,2 мкл) при к.т. Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при к.т.

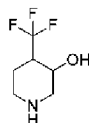
Отфильтровывали твердое вещество. В фильтрат по частям добавляли 2-хлор-9,9-диметил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридин (16 мг, 67,9 мкмоль) и перемешивали смесь в течение ночи при к.т. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали полученную смесь ДХМ (3х 20 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт (20 мг) путем препаративной ВЭЖХ с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а][1,5]нафтиридин-6(7Н)-карбоксамида (7,8 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,42 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,88-3,91 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 1,70 (d, $J=9,6$, 1H). ЖХ-МС: m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ H1



Пример 10: N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-метил-9-(трифторметил)-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7Н)-карбоксамида

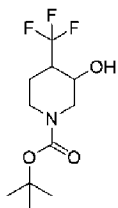
Стадия 1: гидрохлорид 4-(трифторметил)пиперидин-3-ола



В 500 мл реактор со стойким к давлению корпусом добавляли 4-(трифторметил)пиперидин-3-ол (9 г, 55,2 ммоль) в MeOH (300 мл). Добавляли PtO_2 (1,4 г) и HCl (9 мл) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (30 атм) в течение 48

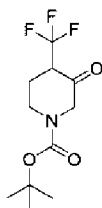
часов при 50°C. Охлаждали реакционную смесь до к.т., фильтровали и концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида 4-(трифторметил)пиперидин-3-ола (11 г, неочищенный). ЖХ-МС: m/z 170 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *трет*-бутил-3-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат



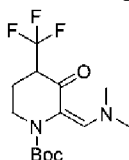
В раствор гидрохлорида 4-(трифторметил)пиперидин-3-ола (11 г, 53,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли Et_3N (22 г, 214 ммоль, 29,8 мл) и Woc_2O (23,3 г, 107 ммоль, 24,6 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при к.т. Удаляли растворитель в вакууме и наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали $EtOAc/ПЭ$ (1:2) с получением *трет*-бутил-3-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (14 г, 41,6 ммоль, выход 78%). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 5,03 (s, 1H), 3,88-4,01 (m, 4H), 2,74-2,86 (m, 2H), 1,74-1,87 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 270 $[M+H]^+$.

Стадия 3: *трет*-бутил-3-оксо-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат



В раствор *трет*-бутил-3-гидрокси-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (7 г, 26,0 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли РСС (56 г, 260,0 ммоль, 79,1 мкл) и силикагель (10 г). Перемешивали реакционную смесь в течение 48 часов при 40°C. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат в вакууме. Наносили неочищенный продукт в колонку с силикагелем и элюировали $EtOAc/ПЭ$ (1:3) с получением *трет*-бутил-3-оксо-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,4 ммоль, выход 9%). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 4,07-4,19 (m, 3H), 3,15-3,26 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 268,0 $[M+H]^+$.

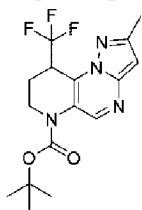
Стадия 4: *трет*-бутил-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат



В раствор *трет*-бутил-3-оксо-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,9 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли ДМФА-ДМАА (1,1 г, 9,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 40°C и оставляли охлаждаться до к.т. Концентрировали реакционную смесь с получением *трет*-бутил-2-((диметиламино)-метил)-3-оксо-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, неочищенный). ЖХ-

МС: m/z 323 $[M+H]^+$.

Стадия 5: *трет*-бутил-2-метил-9-(трифторметил)-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилат



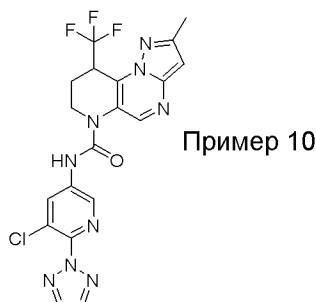
В раствор *трет*-бутил-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-(трифторметил)-пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 310,2 мкмоль) в толуоле (5 мл) добавляли 3-метил-1H-пиразол-5-амин (54 мг, 558,4 мкмоль) и АсОН (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 90°C. Оставляли смесь охлаждаться до к.т. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл) и доводили pH до 6-7 бикарбонатом натрия (нас., водн.). Экстрагировали полученный раствор EtOAc (50 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:3) с получением *трет*-бутил-2-метил-9-(трифторметил)-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (60 мг, выход 54%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ : 8,81 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,80-4,88 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,00-2,13 (m, 2H), 1,28 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 357 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 2-метил-9-(трифторметил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин



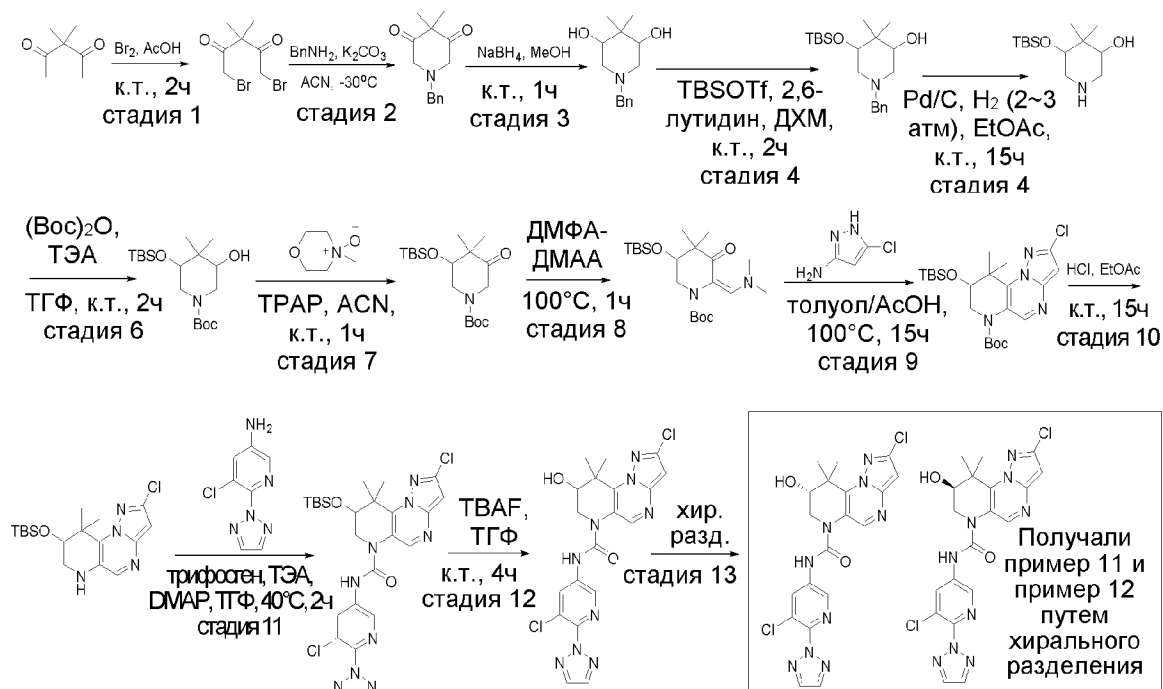
В раствор *трет*-бутил-2-метил-9-(трифторметил)-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (40 мг, 111,1 мкмоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. После удаления растворителя к остатку добавляли NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3x 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc/ПЭ (1:1) с получением 2-метил-9-(трифторметил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидина (8 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 257,0 $[M+H]^+$.

Стадия 7: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-метил-9-(трифторметил)-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамид



В раствор 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 7 мг, 37,5 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (6 мг, 21,9 мкмоль) и N, N-диэтилэтанамин (9 мг, 93,7 мкмоль, 13,1 мкл) при к.т. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 минут. Отфильтровывали твердое вещество. В фильтрат добавляли 2-метил-9-(трифторметил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин (8 мг, 31,2 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 часов. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь 3x50 мл EtOAc. Объединяли органические слои, сушили и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-метил-9-(трифторметил)-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7Н)-карбоксамида (2,4 мг, выход 16%) в виде рацемической смеси. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 8,76 (s, 1H), 8,62-8,61 (m, 1H), 8,44-8,45 (m, 1H), 8,01 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,86-4,89 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,42-2,49 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

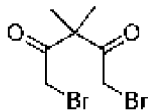
Способ I1



Примеры 11 и 12: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-

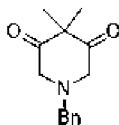
гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7Н)-карбоксамид и (S)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7Н)-карбоксамид

Стадия 1: 1,5-дибром-3,3-диметилпентан-2,4-дион



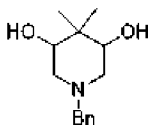
В раствор 3,3-диметилпентан-2,4-диона (5,0 г, 39,0 ммоль) в AcOH (150 мл) добавляли раствор брома (12,5 г, 78,0 ммоль) в AcOH (30 мл) при 10°C в течение 1 часа. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Добавляли AcOK (11,5 г, 117,0 ммоль), затем 150 мл воды и экстрагировали смесь 200 мл метил-*трет*-бутилового эфира. Промывали объединенные органические фазы водой (3х 200 мл), насыщенным водным Na₂S₂O₃ (2х 200 мл) и соевым раствором (2х 200 мл). Сушили полученный раствор над безводным Na₂SO₄ и полностью удаляли летучие вещества при пониженном давлении с получением 1,5-дибром-3,3-диметилпентан-2,4-диона (7 г, выход 63%) в виде коричневого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 4,14 (s, 4H), 1,56 (s, 6H).

Стадия 2: 1-бензил-4,4-диметилпиперидин-3,5-дион



В смесь 1,5-дибром-3,3-диметилпентан-2,4-диона (1,0 г, 3,5 ммоль) в K₂CO₃ (966 мг, 7,0 ммоль) в ACN (50 мл) по каплям добавляли фенилметанамин (300 мг, 2,8 ммоль, в 2 мл ACN) при -30°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при -30°C, а затем 2 часа при 25°C. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Гасили остаток водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3х 100 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (2х 200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. Объединяли собранные фракции и концентрировали в вакууме с получением 1-бензил-4,4-диметилпиперидин-3,5-диона (340 мг, выход 42%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 7,29-7,40 (m, 5H), 3,67 (s, 2H), 3,35 (s, 4H), 1,47 (s, 6H); ЖХ-МС: m/z 232 [M+H]⁺.

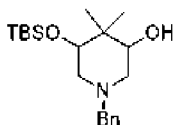
Стадия 3: 1-бензил-4,4-диметилпиперидин-3,5-диол



В раствор 1-бензил-4,4-диметилпиперидин-3,5-диона (2,5 г, 10,8 ммоль) в MeOH (50 мл) несколькими порциями добавляли NaBH₄ (613 мг, 16,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 25°C. Концентрировали смесь в вакууме. Растворяли остаток в EtOAc (200 мл). Промывали смесь водой (3х 150 мл), сушили над

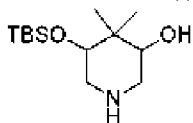
безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 1-бензил-4,4-диметилпиперидин-3,5-диола (2,3 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 1-бензил-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилпиперидин-3-ол



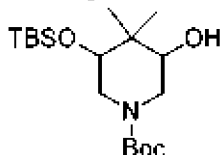
В смесь 1-бензил-4,4-диметилпиперидин-3,5-диола (2,1 г, 8,9 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (2,4 г, 22,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли [*трет*-бутил(диметил)силил]трифторметансульфонат (2,6 г, 9,8 ммоль) при 0°C . Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 25°C . Концентрировали смесь. Очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. Объединяли собранные фракции и концентрировали в вакууме с получением 1-бензил-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилпиперидин-3-ола (710 мг, выход 23%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7,32-7,39 (m, 5H), 3,93-4,01 (m, 2H), 7,75-3,78 (m, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,82 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,02 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилпиперидин-3-ол



В смесь 1-бензил-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилпиперидин-3-ола (710 мг, 2,0 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли Pd/C (10%, 700 мг) при 25°C . Трижды вакуумировали колбу и продували азотом, затем продували водородом. Перемешивали смесь в течение 15 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон). Отфильтровывали твердые вещества и концентрировали фильтрат с получением 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилпиперидин-3-ола (600 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 3,55-3,59 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 2,94-2,99 (m, 1H), 2,81-2,86 (s, 1H), 2,54-2,71 (m, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

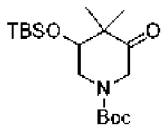
Стадия 6: *трет*-бутил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-гидрокси-4,4-диметилпиперидин-1-карбоксилат



В смесь 5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметилпиперидин-3-ола (600 мг, 2,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ТЭА (1,2 г, 11,7 ммоль) и *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбонат (763 мг, 3,5 ммоль) при 25°C . Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 25°C . Концентрировали смесь. Наносили остаток в колонку с

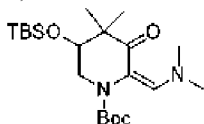
силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:2) с получением *трет*-бутил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-гидрокси-4,4-диметилпиперидин-1-карбоксилата (640 мг, выход 88% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 3,59-3,70 (m, 4H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,00-3,06 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: *трет*-бутил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметил-5-оксопиперидин-1-карбоксилат



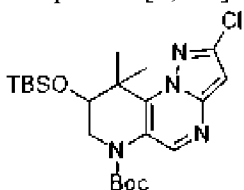
В смесь *трет*-бутил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-гидрокси-4,4-диметилпиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 1,8 ммоль) и ТРАР (32 мг, 90,4 мкмоль) в ACN (10 мл) добавляли 4-метил-4-оксидоморфолин-4-ий (275 мг, 2,4 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакцию смесь в течение 1 часа при 25°C. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:4) с получением *трет*-бутил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметил-5-оксопиперидин-1-карбоксилата (420 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 4,16-4,25 (m, 1H), 3,73-3,91 (m, 3H), 3,50-3,53 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,06 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: *трет*-бутил-(*E*)-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-((диметиламино)метил)-4,4-диметил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат



Перемешивали смесь *трет*-бутил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4,4-диметил-5-оксопиперидин-1-карбоксилата (420 мг, 1,2 ммоль) в ДМФА-ДМАА (10 мл) в течение 1 часа при 100°C. После охлаждения до 25°C концентрировали смесь в получении *трет*-бутил-(*E*)-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-((диметиламино)метил)-4,4-диметил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

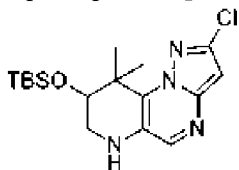
Стадия 9: *трет*-бутил 8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилат



В смесь *трет*-бутил-(*E*)-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-((диметиламино)метил)-4,4-диметил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,2 ммоль) и 5-хлор-1H-пиразол-3-амин (142 мг, 1,2 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли AcOH (1 мл) при 25°C.

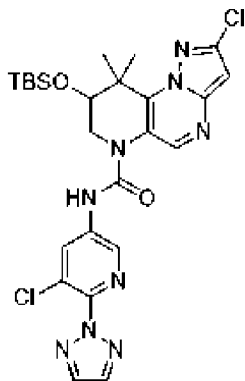
Перемешивали реакционную смесь в течение 15 часов при 100°C. После охлаждения до 25°C концентрировали смесь в вакууме. Растворяли остаток в EtOAc (200 мл). Промывали смесь насыщенным водным NaHCO₃ (3x 150 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:4) с получением *трет*-бутил-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (230 мг, выход 42% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 8,80 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,57 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,19 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 467 [M+H]⁺.

Стадия 10: 8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин



В смесь *трет*-бутил-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (200 мг, 428 мкмоль) в EtOAc (15 мл) добавляли HCl (4 M в EtOAc, 5 мл) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 15 часов. Концентрировали смесь. Растворяли остаток в этилацетате (50 мл), промывали карбонатом натрия (50 мл, водн., нас.) и соевым раствором (50 мл). Сушили полученный раствор над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате получали 8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин (120 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 8,19 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,04-3,09 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,06 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 367 [M+H]⁺.

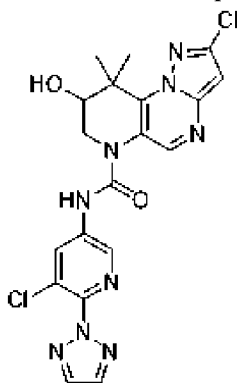
Стадия 11: 8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамид



В смесь 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 способа A1; 64 мг, 327,0 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли трифосген (48 мг, 163,5 мкмоль) и ТЭА (41 мг, 408,7 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем

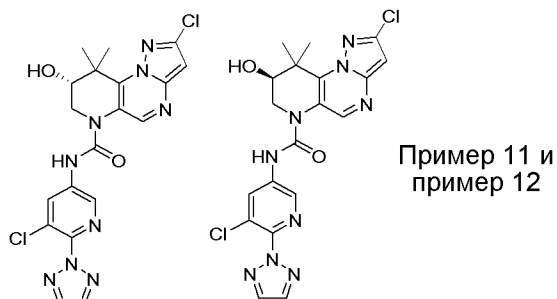
фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидина (100 мг, 272,5 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (276 мг, 2,7 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (66 мг, 545,0 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 40°C. Растворяли смесь в EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором (2x 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием EtOAc/ПЭ (1:4) с получением 8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида (65 мг, выход 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,17-4,23 (m, 1H), 3,96-4,07 (m, 1H), 3,64-3,76 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 0,74 (s, 9H), 0,16 (s, 3H), 0,06 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 588 [M+H]⁺.

Стадия 12: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида



В раствор 8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида (55 мг, 93,5 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли TBAF (1 M, 2 мл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 4 часов при к.т. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Разбавляли остаток водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным раствором хлорида аммония (3x 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием EtOAc с получением 30 мг неочищенного продукта (чистота 90%). Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида (19,3 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,37 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,62-5,63 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 474 [M+H]⁺.

Стадия 13: Разделение энантиомеров с получением (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида и (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида.

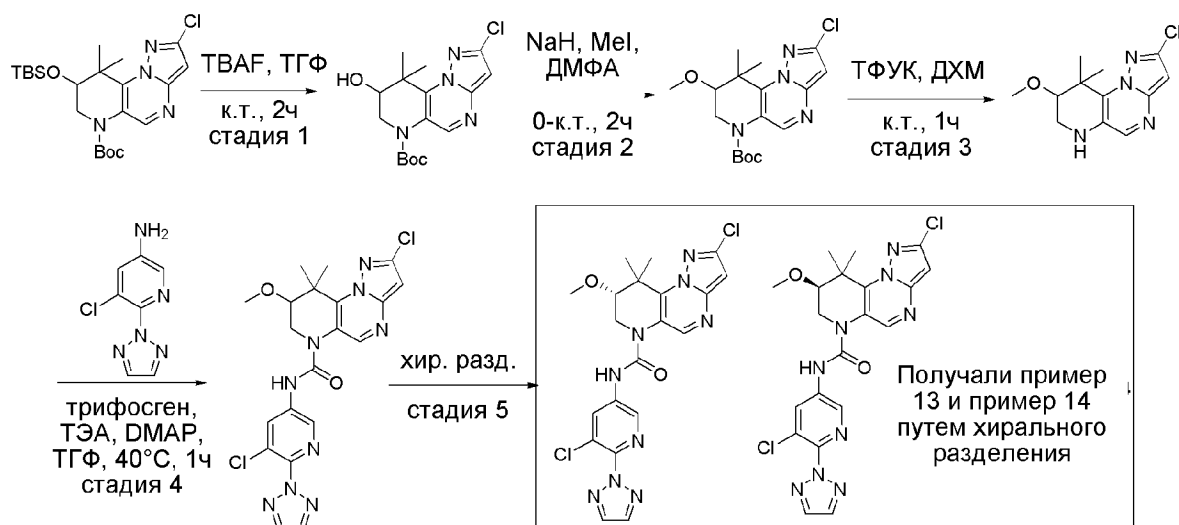


Подвергали 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида (16 мг, 33,7 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 14 мл/мин; изократический режим 45% В; 220/254 нм; RT1: 11,82; RT2: 14,305; объем пробы: 3,8 мл; число циклов: 1). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 11** (6,4 мг, выход 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 12** (7,4 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

Пример 11: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,97 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,64-5,65 (m, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 3,72-3,76 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 474 [M+H]⁺.

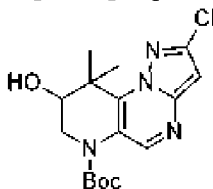
Пример 12: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,97 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,64-5,65 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,72-3,76 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 474 [M+H]⁺.

Способ J1



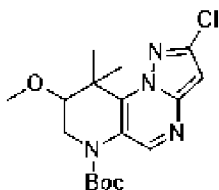
Примеры 13 и 14: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамид и (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамид

Стадия 1: *трет*-бутил-2-хлор-8-гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилат



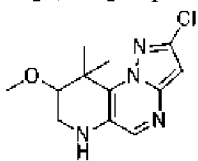
В смесь *трет*-бутил-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (250 мг, 536,5 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ, 5 мл) при 25°C и перемешивали смесь в течение 2 часов при указанной температуре. Концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием EtOAc/ПЭ (1:1) с получением *трет*-бутил-2-хлор-8-гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (120 мг, выход 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 353 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *трет*-бутил-2-хлор-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксилат



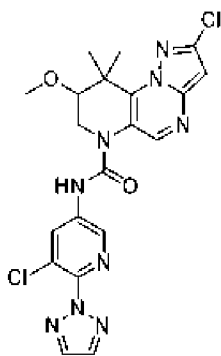
В смесь *tert*-бутил-2-хлор-8-гидрокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7Н)-карбоксилата (120 мг, 340,9 мкмоль) в ДМФА (8 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 16 мг, 409,1 мкмоль) при 0°C. Перемешивали смесь в течение 0,5 часа при 0°C. По каплям добавляли MeI (58 мг, 409,1 мкмоль) и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C. Выливали смесь в смесь лед/вода (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием EtOAc/ПЭ (1:2) с получением *tert*-бутил-2-хлор-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7Н)-карбоксилата (60 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 8,68 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 3,44-3,48 (m, 4H), 3,17-3,19 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,53 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z 367 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-хлор-8-метокси-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин



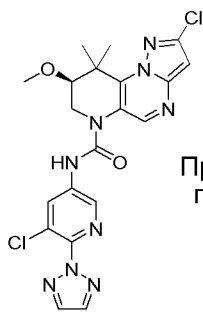
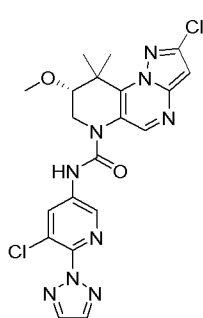
В смесь *tert*-бутил-2-хлор-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7Н)-карбоксилата (50 мг, 136,3 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 25°C. Концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием EtOAc/ПЭ (1:1) с получением 2-хлор-8-метокси-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидина (35 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ: 8,16 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,39-3,40 (m, 2H), 3,29-3,32 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 267 [M+H]⁺.

Стадия 4: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7Н)-карбоксамид



В смесь 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 26 мг, 133,3 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли трифосген (20 мг, 67,5 мкмоль), ТЭА (17 мг, 168,7 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2-хлор-8-метокси-9,9-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидина (30 мг, 112,5 мкмоль) в ТГФ (4 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (114 мг, 1,1 ммоль) и DMAP (27 мг, 224,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 40°C. Выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида (9,3 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 488 [M+H]⁺.

Стадия 5: Разделение энантиомеров с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида и (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида.



Пример 13 и
пример 14

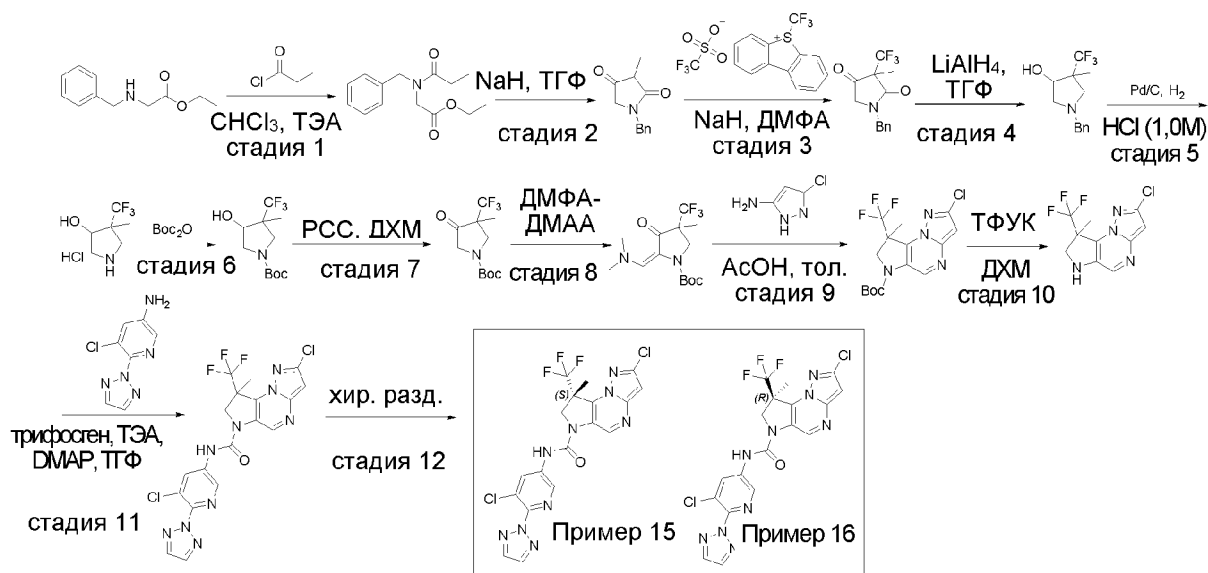
Подвергали 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-9,9-диметил-8,9-дигидропиразоло[1,5-а]пиридо[2,3-е]пиримидин-6(7H)-карбоксамида (7 мг, 14 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA, 2x25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 16 мл/мин; изократический режим 50% В; 220/254 нм; RT1: 9,279; RT2: 13,158;

объем пробы: 1 мл; число циклов: 1). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 13** (2 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 14** (2,8 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 13: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 3,43-3,47 (m, 4H), 3,32 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,65 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

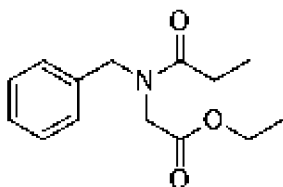
Пример 14: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 3,43-3,47 (m, 4H), 3,32 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,65 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ К1



Примеры 15 и 16: (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

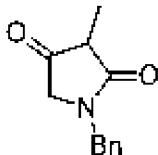
Стадия 1: этил-N-бензил-N-пропионилглицинат



В 250 мл 3-горлую колбу помещали этил-2-(бензиламино)ацетат (13,5 г, 69,9 ммоль), CHCl_3 (130 мл), N, N-диэтилэтанамина (14,2 г, 139,7 ммоль). По каплям добавляли пропаноилхлорид (7,1 г, 76,9 ммоль) в 20 мл CHCl_3 при 0°C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 25°C. Выливали смесь в 200 мл H_2O . Экстрагировали полученный раствор ДХМ

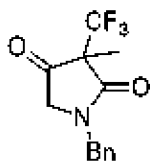
(3x 200 мл). Объединяли органические слои, сушили и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/ПЭ (1:2) с получением этил-N-бензил-N-пропионилглицината (15,7 г, выход 81%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,16-7,37 (m, 5H), 4,61-4,64 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 2H), 3,90-4,03 (m, 2H), 2,28-2,47 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 1-бензил-3-метилпирролидин-2,4-дион



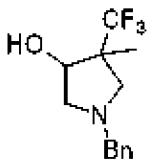
В 250 мл 3-горлую колбу помещали NaH (963 мг, 24,1 ммоль) и ТГФ (100 мл). По каплям добавляли этил-N-бензил-N-пропионилглицинат (5,0 г, 20,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 75°C. Перемешивали смесь в течение 12 часов при 75°C. Охлаждали реакционную смесь до 20°C, а затем добавляли воду (20 мл). Концентрировали смесь в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали MeOH/ДХМ (1:30) с получением 1-бензил-3-метилпирролидин-2,4-диона (2,2 г, выход 49%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,62 (s, 1H), 7,14-7,34 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 3,62 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 1,57 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 1-бензил-3-метил-3-(трифторметил)пирролидин-2,4-дион



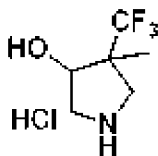
В 100 мл круглодонную колбу помещали 1-бензил-3-метилпирролидин-2,4-дион (500 мг, 2,5 ммоль) и ДМФА (10 мл). По частям добавляли NaH (94 мг, 2,5 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь в течение 0,5 часа при 25°C. Добавляли трифторметансульфонат 5-(трифторметил)дибензотиофен-5-ия (989 мг, 2,5 ммоль) при -55°C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при -55°C. Постепенно нагревали реакционную смесь до 25°C и перемешивали в течение 1 часа. Выливали смесь в смесь лед/вода (40 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3x 40 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/ПЭ (1:4) с получением 1-бензил-3-метил-3-(трифторметил)пирролидин-2,4-диона (670 мг, выход 90%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,28-7,42 (m, 5H), 4,84 (d, $J=15,03$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=15,06$ Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 1-бензил-4-метил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ол



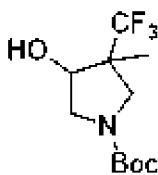
В 100 мл круглодонную колбу помещали 1-бензил-3-метил-3-(трифторметил)-пирролидин-2,4-дион (620 мг, 2,3 ммоль) и ТГФ (20 мл). Добавляли LiAlH_4 (582 мг, 15,3 ммоль) при 0°C . Нагревали реакционную смесь до 80°C и перемешивали при указанной температуре в течение 15 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C . При перемешивании добавляли 582 мг H_2O и 582 мг водного раствора NaOH (10%), после чего добавляли 582 мг H_2O . Перемешивали смесь в течение 10 минут при 25°C и отфильтровывали осадок. Концентрировали фильтрат в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (1:50) с получением 1-бензил-4-метил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (530 мг, выход 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,20-7,32 (m, 5H), 5,30 (d, $J=5,88$ Гц, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 2H), 3,00-3,04 (m, 1H), 2,65 (d, $J=9,48$ Гц, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,24-2,28 (m, 1H), 1,21 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: гидрохлорид 4-метил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола



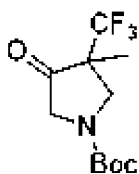
В 100 мл круглодонную колбу помещали 1-бензил-4-метил-4-(трифторметил)-пирролидин-3-ол (430 мг, 1,7 ммоль), EtOH (15 мл), HCl (1,0 М, 1,7 мл) и Pd/C (100 мг, 10%). Трижды вакуумировали колбу и продували азотом, затем продували водородом. Перемешивали смесь в течение 18 часов при 25°C в атмосфере водорода (баллон). Добавляли HCl (1,0 М, 1,7 мл) при перемешивании. Перемешивали смесь в течение 15 минут при 25°C . Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. В результате получали гидрохлорид 4-метил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (300 мг, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: *трет*-бутил-4-гидрокси-3-метил-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



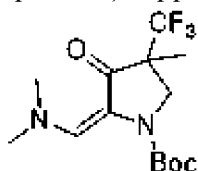
В 100 мл круглодонную колбу помещали гидрохлорид 4-метил-4-(трифторметил)-пирролидин-3-ола (300 мг, 1,5 ммоль), ТГФ (15,0 мл), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (477 мг, 2,2 ммоль) и N,N -диэтилэтанамин (738 мг, 7,3 ммоль). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 25°C . Концентрировали смесь в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью $\text{EtOAc}/\text{ПЭ}$ (1:4) с получением *трет*-бутил-4-гидрокси-3-метил-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (370 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 5,60-5,62 (m, 1H), 4,04-4,12 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,14-3,21 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: *трет*-бутил-3-метил-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



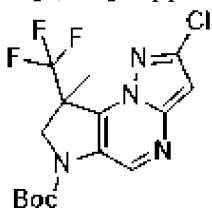
В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-гидрокси-3-метил-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,1 ммоль), ДХМ (15 мл), РСС (1,2 г, 5,6 ммоль) и силикагель (600 мг). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 40°C. Концентрировали смесь в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/ПЭ (1:10) с получением *трет*-бутил-3-метил-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,92-4,00 (m, 3H), 3,56-3,62 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 268 [M+H]⁺.

Стадия 8: *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метилен)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-3-метил-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (160 мг, 598,7 мкмоль) и ДМФА-ДМАА (1:1, 6,0 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 35°C. Концентрировали смесь в вакууме с получением *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метилен)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (193 мг, неочищенный) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 323 [M+H]⁺.

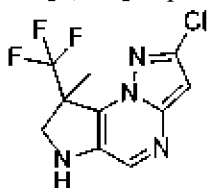
Стадия 9: *трет*-бутил-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метилен)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (193 мг, 598,8 мкмоль), 3-хлор-1Н-пиразол-5-амин (70 мг, 598,8 мкмоль), толуол (10 мл) и HOAc (1,0 мл). Перемешивали смесь в течение 15 часов при 95°C. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме. Добавляли 20 мл NaHCO₃ (водн., нас.). Экстрагировали полученный раствор EtOAc (3x 20 мл). Объединяли органические слои, сушили и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/ПЭ (13:87) с получением *трет*-бутил-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (90 мг, выход

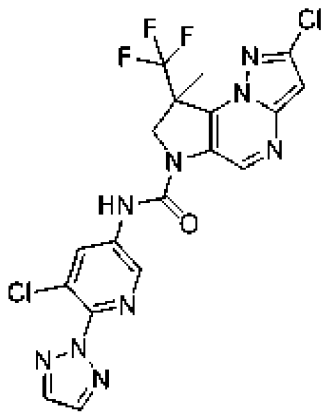
36%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,14 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,95-4,03 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,47 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 10: 2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин



В 40 мл пробирку помещали *трет*-бутил-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилат (80 мг, 212,3 мкмоль), ДХМ (6 мл) и ТФУК (2 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 25°C. Концентрировали смесь в вакууме. Добавляли 20 мл NaHCO_3 (водн., нас.). Экстрагировали полученную смесь ДХМ (3x 20 мл). Объединяли органические слои, сушили и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ, элюируя $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (1:35). В результате получали 2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин (32 мг, выход 49%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,37 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,95-5,99 (ушир., 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 1,79 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

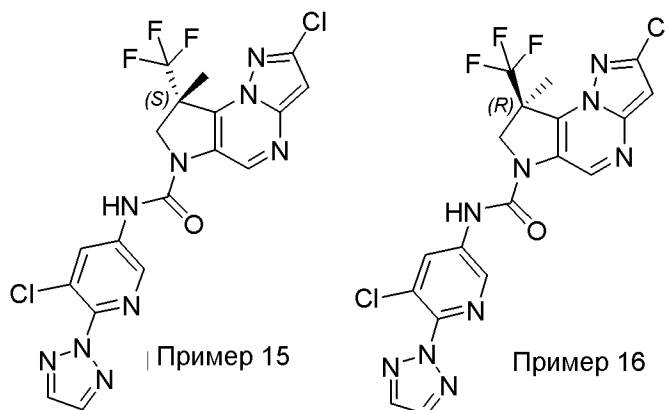
Стадия 11: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа A1**; 19 мг, 95,4 мкмоль) и бис(трихлорметил)карбоната (14 мг, 47,7 мкмоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли ТЭА (12 мг, 119,3 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (22 мг, 79,5 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (81 мг, 795,2 мкмоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (19 мг, 159,1 мкмоль). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 40°C. Концентрировали реакцию смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ, элюируя $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (3,5:120). Очищали неочищенный продукт (45 мг) путем препаративной ВЭЖХ. Лиофилизировали фракции, содержащие продукт, с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-

ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (25,1 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 498 $[M+H]^+$.

Стадия 12: Разделение энантиомеров с получением (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида.

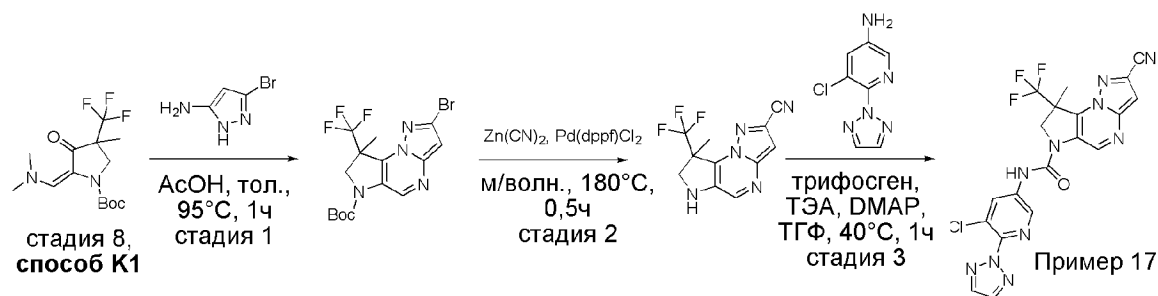


Подвергали 25 мг 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IE, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (8 ммоль/л NH₃·MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; изократический режим 25% В; 220/254 нм; RT₁: 8,945; RT₂: 10,506; объем пробы: 0,5 мл; число циклов: 6). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 15** (7,8 мг, выход 31%). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 16** в виде белого твердого вещества (6,1 мг, выход 24%).

Пример 15: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,72 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,51 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,86 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 4,31 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 498 $[M+H]^+$.

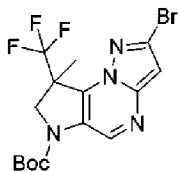
Пример 16: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,72 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,51 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,86 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 4,31 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 498 $[M+H]^+$.

Способ L1



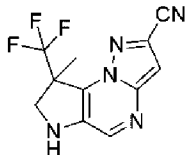
Пример 17: N-[5-хлор-6-(триазол-2-ил)-3-пиридил]-11-циано-3-метил-3-(трифторметил)-1,5,8,12-тетразатрицикло[7.3.0,02,6]додека-2(6),7,9,11-тетраен-5-карбоксамид

Стадия 1: *трет*-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В смесь *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метилен)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (стадия 8 **способа K1**; 500 мг, 1,6 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли AcOH (1 мл) и 3-бром-1Н-пиразол-5-амин (304 мг, 1,9 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 95°C. После охлаждения до 25°C концентрировали смесь в вакууме. Растворяли остаток в EtOAc (100 мл). Промывали смесь насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:4) с получением *трет*-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (188 мг, выход 29%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 421 [M+H]⁺.

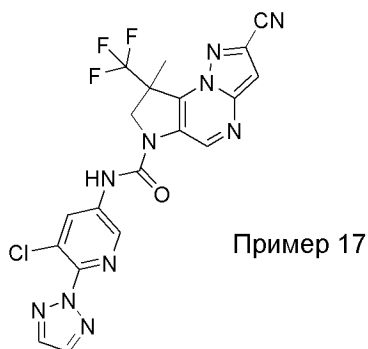
Стадия 2: 8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-карбонитрил



В смесь *трет*-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (150 мг, 356,1 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли Zn(CN)₂ (84 мг, 712,0 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (43,62 мг, 53,4 мкмоль) в атмосфере N₂. Грели реакционную смесь в микроволновом реакторе в течение 30 минут при 180°C. После охлаждения до 25°C выливали смесь в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и

концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием EtOAc с получением 8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-карбонитрила (50 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 268 $[M+H]^+$.

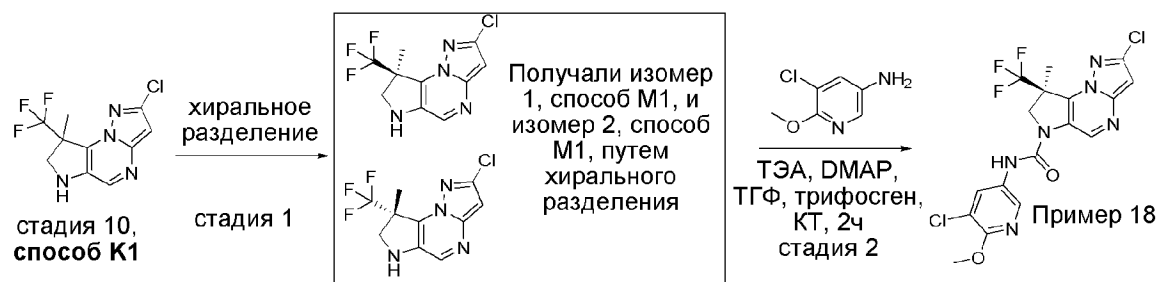
Стадия 3: N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-циано-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В смесь 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 45 мг, 224,5 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли трифосген (34 мг, 112,0 мкмоль) и ТЭА (29 мг, 280,5 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-карбонитрила (50 мг, 187,1 мкмоль) в ТГФ (3 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (190 мг, 1,9 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (46 мг, 374,5 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 40°C. Выливали смесь в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали фракции, содержащие продукт, с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-циано-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (3,5 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

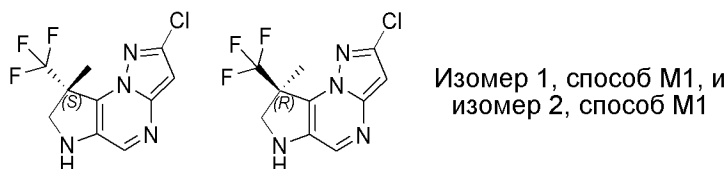
Пример 17: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ -d) δ 9,61 (s, 1H), 8,56 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,00 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,14 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,11 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 489 $[M+H]^+$.

Способ М1



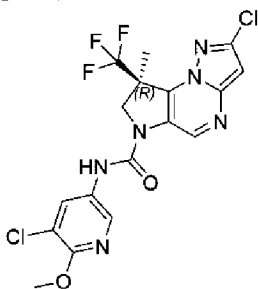
Пример 18: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (S)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин и (R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин



Очищали рацемическую смесь 2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (стадия 10 **способа K1**; 2,2 г) путем препаративной СФХ (колонок: CHIRAL ART Amylose-C NEO, 3×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,1% 2М NH₃-MeOH); расход: 100 мл/мин; изократический режим 20% В; 220 нм; RT1: 2,78; RT2: 3,43; объем пробы: 1 мл; число циклов: 30). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер (RT 2,78 мин) с получением **изомера 1 согласно способу M1** (800 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 277 [M+H]⁺. э.и.%=99,3%. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер (RT 3,43 мин) с получением **изомера 2 согласно способу M1** в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 277 [M+H]⁺. э.и.%=98,3%. Затем оба изомера обрабатывали по отдельности в условиях стадии 11 **способа K1** для превращения в соединения согласно **примеру 15** и **примеру 16**, соответственно. Проводили сокристаллизацию соединения согласно **примеру 16** с ферментом MALT1. Согласно рентгеновской кристаллографии указанного комплекса соединение согласно **примеру 16** имело «R»-стереохимию. Соединение согласно **примеру 16** было получено из **изомера 2 согласно способу M1**.

Стадия 2: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (пример 18)

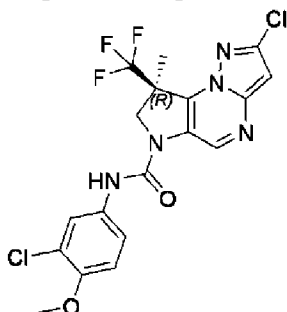


В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-метоксипиридин-3-амин (14 мг, 86,8 мкмоль) и бис(трихлорметил)карбоната (13 мг, 43,4 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли ТЭА (11 мг, 108,4 мкмоль, 15,1 мкл) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно**

способу М1 (20 мг, 72,3 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (73 мг, 722,9 мкмоль, 100,8 мкл) и N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 144,6 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Очищали полученную смесь путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-метоксипиримидин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (15,9 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 18** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

Пример 18: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,33 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,27 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,76 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

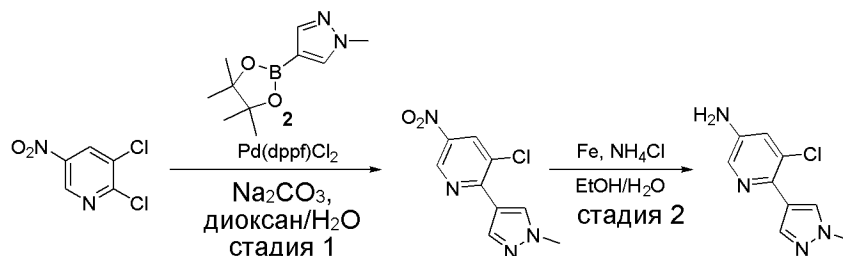
Пример 19: (*R*)-2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



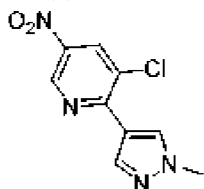
Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 **способа М1** с использованием 3-хлор-4-метоксианилина и **изомера 2** согласно **способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 19** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

Пример 19: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,33 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,71 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,15 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,79 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ N1

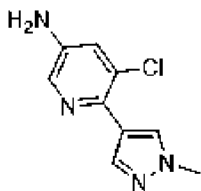


Стадия 1: 3-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитропиримидин



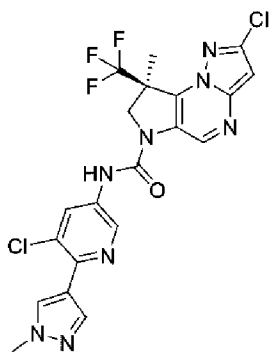
В перемешиваемую смесь 2,3-дихлор-5-нитропиридина (2,00 г, 10,4 ммоль) в диоксане (40 мл) и H₂O (20 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2,37 г, 11,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (758 мг, 1,0 ммоль) и карбонат динатрия (2,75 г, 25,9 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 15 часов при 100°C в атмосфере азота. Охлаждали полученную смесь до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток на колонке с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (3:7) с получением 3-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитропиридина (2,0 г, выход 83%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,27 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,50 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 4,01 (s, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 239 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемую смесь 3-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитропиридина (800 мг, 3,4 ммоль) в EtOH (15 мл) и H₂O (15 мл) добавляли железо (786 мг, 14,1 ммоль) и хлорид аммония (753 мг, 14,1 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 95°C. Охлаждали смесь до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Экстрагировали водный слой EtOAc (3x 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток на колонке с силикагелем и элюировали ДХМ/MeOH (93:7) с получением 5-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-амин (510 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,02 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 209 [M+H]⁺.

Пример 20: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

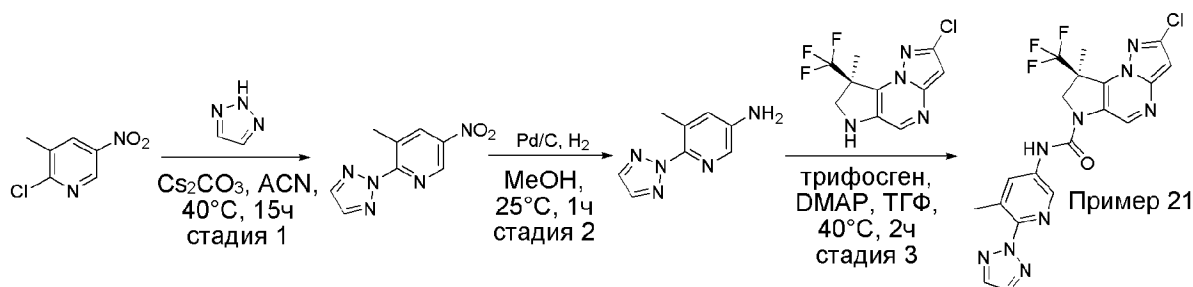


Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 **способа М1** с

использованием 5-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-амин и **изомера 2** согласно способу М1. Энантиомер соединения согласно **примеру 20** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу М1.

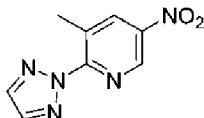
Пример 20: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,69 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,82 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ О1



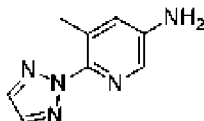
Пример 21: (*R*)-2-хлор-8-метил-N-(5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-метил-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин



В перемешиваемый раствор 2-хлор-3-метил-5-нитропиридина (2 г, 11,6 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли 2H-1,2,3-триазол (880 мг, 12,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,1 г, 15,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 50 мл). Концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:10) с получением 3-метил-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (300 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,25-9,27 (m, 1H), 8,85-8,86 (m, 1H), 8,28 (s, 2H), 2,52-2,53 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

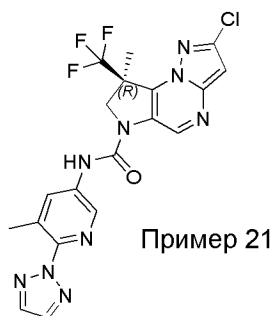
Стадия 2: 5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор 3-метил-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (50 мг, 243,7 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (25 мг, 10%). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в атмосфере водорода в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Фильтровали реакционную смесь. Концентрировали фильтрат

в вакууме. В результате получали 5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (40 мг, выход 89%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,00-8,03 (s, 2H), 7,70 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,76 (s, 2H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

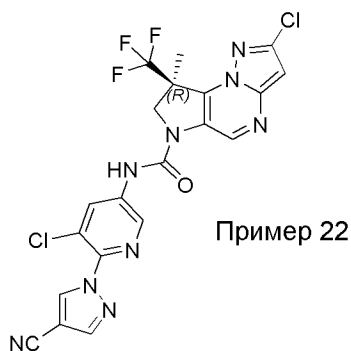
Стадия 3: (*R*)-2-хлор-8-метил-N-(5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (25 мг, 140,9 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли трифосген (19 мг, 65,1 мкмоль) и ТЭА (16 мг, 162,7 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 28°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (30 мг, 108,4 мкмоль) в ТГФ (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (26 мг, 216,9 мкмоль) и ТЭА (110 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием MeOH/ДХМ (1:30) с получением 42 мг неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-2-хлор-8-метил-N-(5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (25,3 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 21** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 21: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,86 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

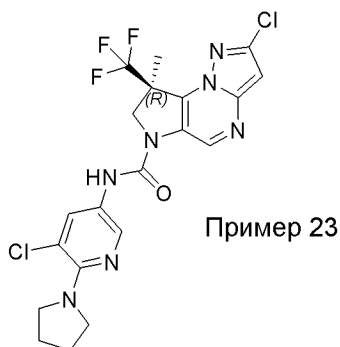
Пример 22: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 **способа О1** с использованием 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила и **изомера 2** согласно **способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 22** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

Пример 22: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,68 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,72 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,84 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

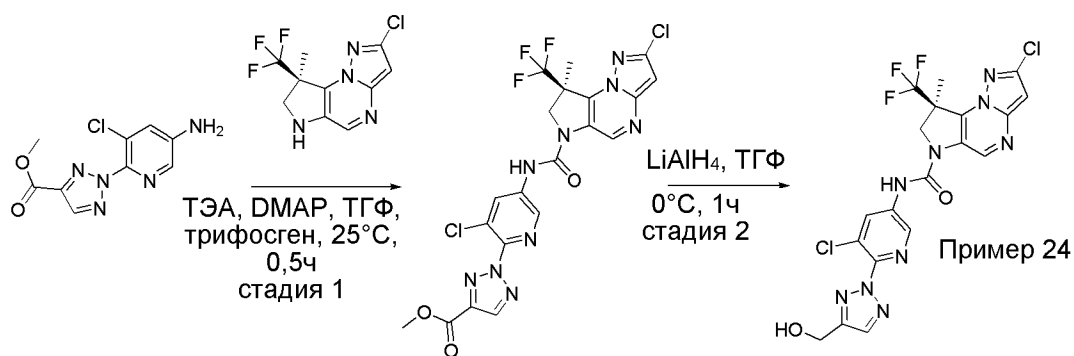
Пример 23: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 **способа О1** с использованием 5-хлор-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-амин и **изомера 2** согласно **способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 23** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

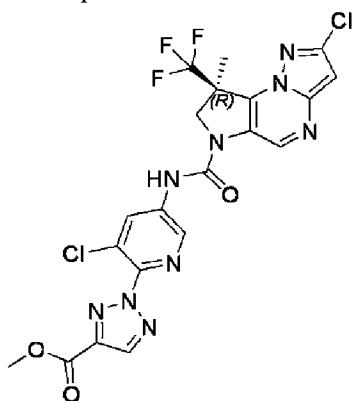
Пример 23: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,32 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,19 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,74 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,50-3,62 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,81-1,91 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ P1



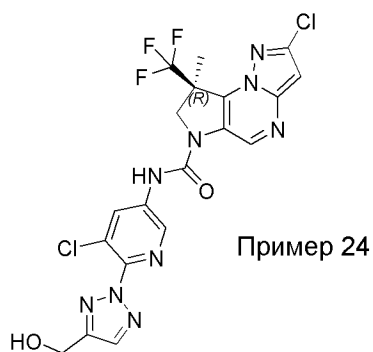
Пример 24: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: метил-(*R*)-2-(3-хлор-5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



В перемешиваемый раствор метил-2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (55 мг, 216,9 мкмоль) и трифосгена (80 мг, 271,1 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ТЭА (27 мг, 271,1 мкмоль, 38 мкл) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2** согласно способу **M1** (50 мг, 180,7 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (183 мг, 1,8 ммоль, 251,9 мкл) и N, N-диметилпиридин-4-амин (44 мг, 361,5 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Очищали полученную смесь путем препаративной ТСХ с использованием MeOH/ДХМ (1/10) с получением метил-(*R*)-2-(3-хлор-5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (70 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 556 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор метил-(*R*)-2-(3-хлор-5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (35 мг, 31,4 мкмоль) в ТГФ (1 мл) при 0°С добавляли LiAlH₄ (1,4 мг, 37,7 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°С в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3х 5 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (1,4 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 24** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

Пример 24: ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ: 9,43 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,62 (d, *J*=10,1 Гц, 1H), 4,10 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 2,11 (s, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 528 [M+H]⁺.

Пример 25: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 **способа О1** с использованием 5-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин и **изомера 2** согласно способу **М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 25** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

Пример 25 : ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 9,44 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=2,1

Гц, 1H), 8,25 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,73 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,83 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 511 $[M+H]^+$.

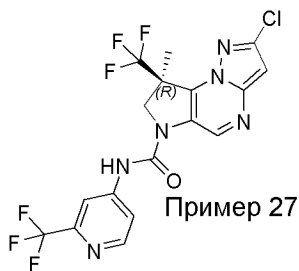
Пример 26: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 способа О1 с использованием 5-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-амин и изомера 2 согласно способу М. Энантиомер соединения согласно примеру 26 можно получать аналогично с использованием изомера 1 согласно способу М1.

Пример 26 : ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,58 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,68 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,53-6,55 (m, 1H), 4,84 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 497 $[M+H]^+$.

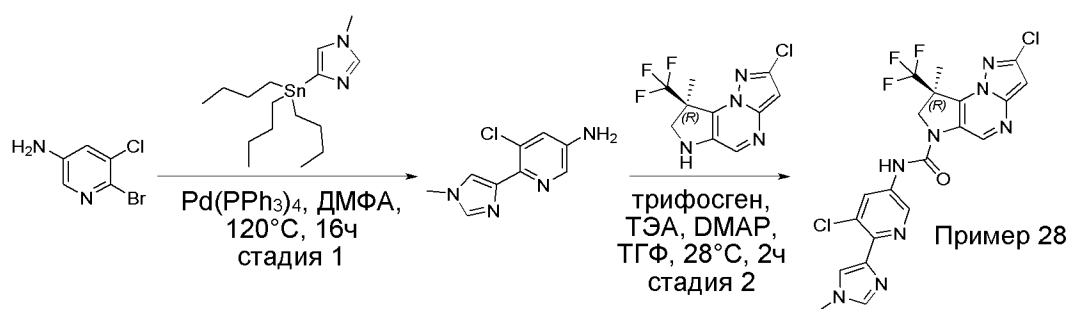
Пример 27: (*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 способа О1 с использованием 2-(трифторметил)пиридин-4-амин и изомера 2 согласно способу М1. Энантиомер соединения согласно примеру 27 можно получать аналогично с использованием изомера 1 согласно способу М1.

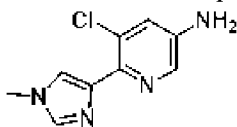
Пример 27: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,74 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,63 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,87 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 465 $[M+H]^+$.

Способ Q1



Пример 28: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-хлор-6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор 6-бром-5-хлорпиридин-3-амин (200 мг, 964,1 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол (429 мг, 1,16 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (111 мг, 96,3 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (10 мл). Экстрагировали полученный раствор EtOAc (3x 5 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением 5-хлор-6-(1-метилимидазол-4-ил)пиридин-3-амин (70 мг, выход 31%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,12 (s, 1H), 8,19 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,74 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

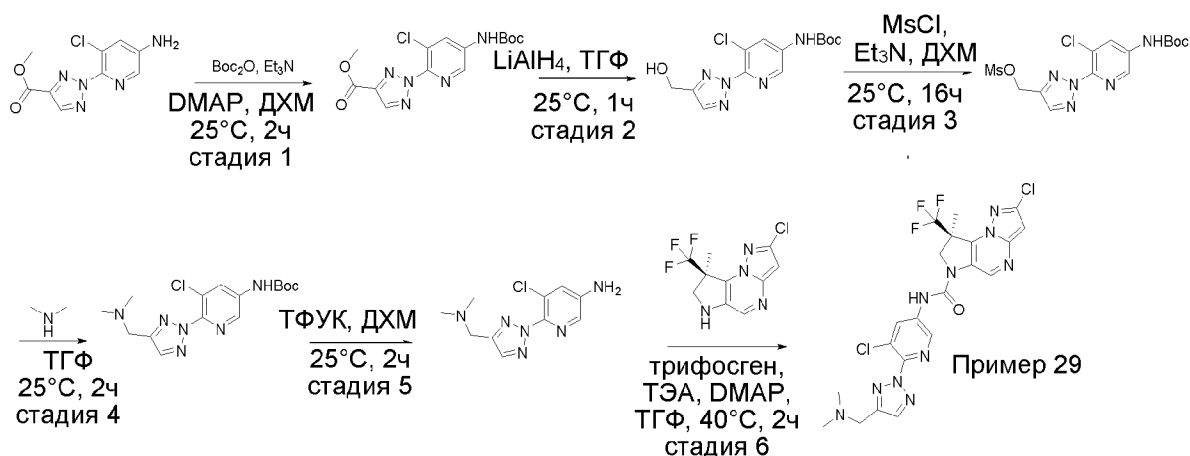


Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 **способа M1** с использованием 5-хлор-6-(1-метилимидазол-4-ил)пиридин-3-амин и **изомера 2** согласно

способу M1. Энантиомер соединения согласно примеру 28 можно получать аналогично с использованием изомера 1 согласно способу M1.

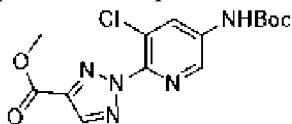
Пример 28: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,79 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ R1



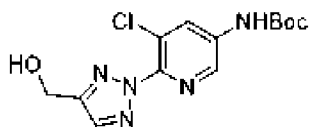
Пример 29: (*R*) -2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((диметиламино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: метил-2-(5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



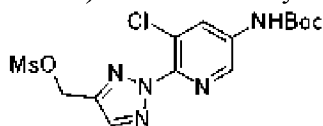
В раствор метил-2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (500 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (598 мг, 5,91 ммоль), N, N-диметилпиридин-4-амин (24 мг, 197,1 мкмоль) и ди-*tert*-бутил-дикарбонат (516 мг, 2,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (10 мл) и экстрагировали водную фазу ДХМ (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-2-(5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (600 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС: m/z 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *tert*-бутил-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат



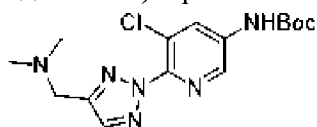
В перемешиваемый раствор метил-2-(5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (540 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiAlH_4 (69 мг, 1,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (10 мл) и экстрагировали полученную водную фазу EtOAc (3x 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:4) с получением *tert*-бутил-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (130 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (2-(5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-метансульфонат



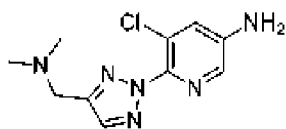
В перемешиваемый раствор *tert*-бутил-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (120 мг, 357,3 мкмоль) в ДХМ (1 мл) медленно добавляли метансульфонилхлорид (61 мг, 536,0 мкмоль) и ТЭА (108 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Разбавляли полученную смесь водой (2 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3x 3 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (2-(5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-метансульфоната (100 мг, выход 66%), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС: m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: *tert*-бутил-(5-хлор-6-(4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат



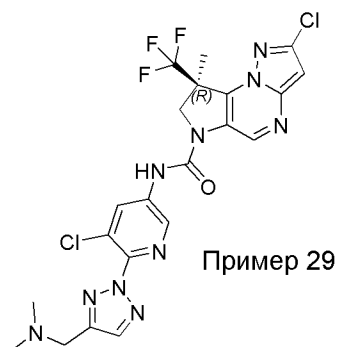
В перемешиваемый раствор (2-(5-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-метансульфоната (90 мг, 211,7 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли N-метилметанамин (11 мг, 254,1 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Разбавляли полученную смесь водой (5 мл) и экстрагировали водную фазу EtOAc (3x 5 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-(5-хлор-6-(4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (100 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 5-хлор-6-(4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(5-хлор-6-(4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (100 мг, 260,8 мкмоль) в ДХМ (10 мл) медленно добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (297 мг, 2,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Доводили pH смеси до 7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием MeOH/ДХМ (1:10) с получением 5-хлор-6-(4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (50 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 253 [M+H]⁺.

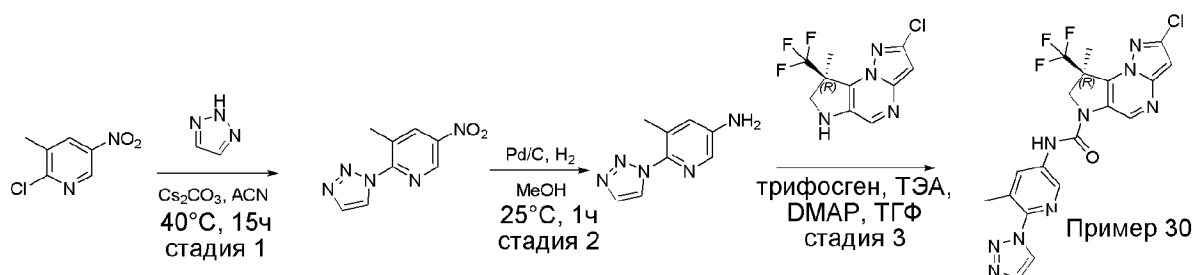
Стадия 6: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 **способа О1** с использованием 5-хлор-6-(1-метилимидазол-4-ил)пиридин-3-амин и **изомера 2 согласно способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 29** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

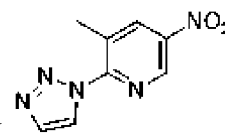
Пример 29: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,77 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,80 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,23 (d, J=11,4 Гц, 1H), 2,75 (s, 6H), 1,92 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 555 [M+H]⁺.

Способ S1



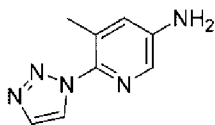
Пример 30: (R)-2-хлор-8-метил-N-(5-метил-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-метил-5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин



В перемешиваемый раствор 2-хлор-3-метил-5-нитропиридина (2 г, 11,6 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли 2H-1,2,3-триазол (880 мг, 12,8 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,1 г, 15,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Удаляли растворитель в вакууме. Разбавляли остаток водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 50 мл). Концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением 3-метил-5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридина (300 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,24 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,58 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

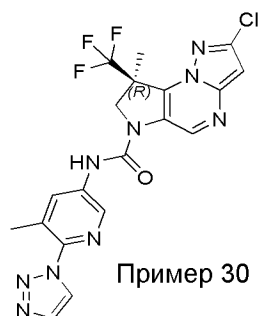
Стадия 2: 5-метил-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор 3-метил-5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридина (100 мг, 487,4 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10%). Трехжды вакуумировали колбу и продували азотом, затем продували водородом. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа в атмосфере водорода. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. В результате получали 5-метил-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амин (62 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,36 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 2,06 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-2-хлор-8-метил-N-(5-метил-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-

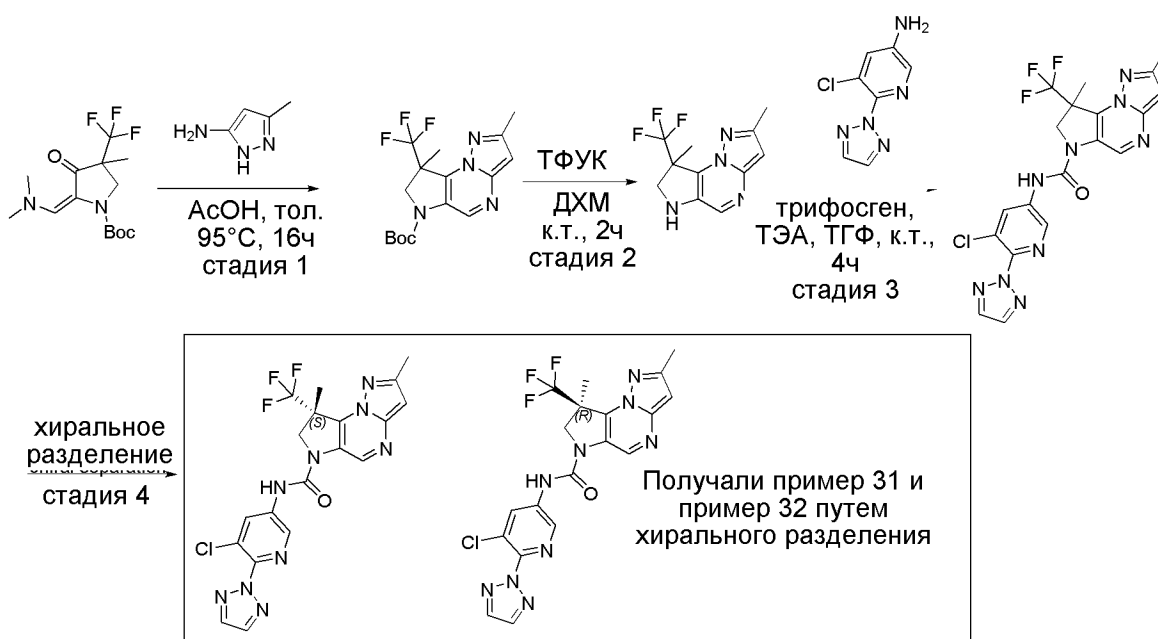
карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 **способа О1** с использованием 5-метил-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амин и **изомера 2** согласно **способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 30** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

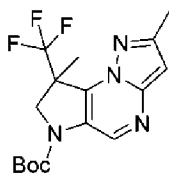
Пример 30: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,48 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,60-8,64 (m, 2H), 8,20 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Т1



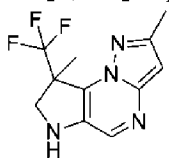
Примеры 31 и 32: отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид.

Стадия 1: *tert*-бутил-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилат



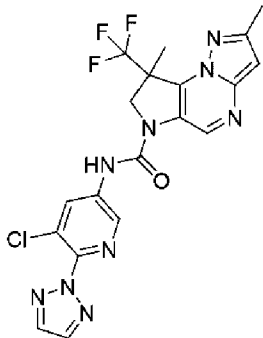
В раствор *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (стадия 8 **способа К1**; 500 мг, 1,5 ммоль) в толуоле (10 мл) и АсОН (1 мл) добавляли 3-метил-1Н-пиразол-5-амин (1,2 г, 1,5 ммоль) в атмосфере N₂. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 95°C. Гасили реакцию водой (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:3) с получением *трет*-бутил-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиридин-6-карбоксилата (300 мг, выход 53%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 357 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиридин



В раствор *трет*-бутил-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиридин-6-карбоксилата (300 мг, 841,8 мкмоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУК (2 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:3) с получением 2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиридина (180 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 257 [M+H]⁺.

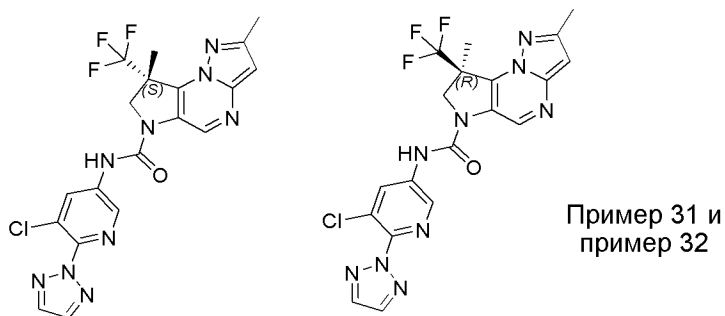
Стадия 3: N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиридин-6-карбоксамид



В раствор 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 80 мг, 351,2 мкмоль) в ТГФ (8 мл) добавляли трифосген (62 мг, 210,7 мкмоль) в ТЭА (46 мг,

456 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (90 мг, 351,2 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Гасили реакцию водой (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc/ПЭ (1:1), с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,66 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,75 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,83 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,29 (d, J=11,4 Гц, 1H), 2,46-2,51 (m, 3H), 2,01 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 478 [M+H]⁺.

Стадия 4: Разделение энантимеров с получением (S)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида.



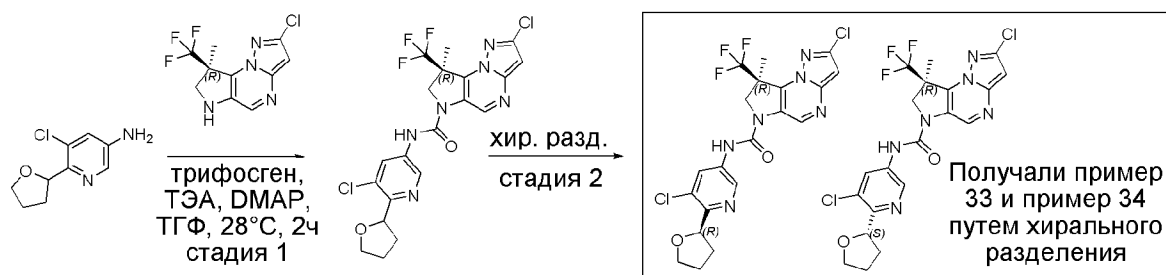
Подвергали 30 мг N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; изократический режим 10% В; 220/254 нм; RT1: 15,722; RT2: 21,47; объем пробы: 1,2 мл; число циклов: 4). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер (RT 15,72 мин) с получением соединения согласно **примеру 31** в виде белого твердого вещества (7,1 мг, выход 25%). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер (RT 21,47 мин) с получением соединения согласно **примеру 32** в виде белого твердого вещества (9,2 мг, выход 32%).

Пример 31: ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,66 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,75 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,84 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,29 (d, J=11,4 Гц, 1H), 2,46-2,51 (m, 3H), 2,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 478 [M+H]⁺.

Пример 32: ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,66 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,75 (d, J=2,4

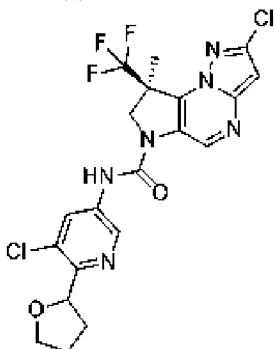
Гц, 1H), 8,51 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,83 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,46-2,51 (m, 3H), 2,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 478 $[M+H]^+$.

Способ U1



Примеры 33 и 34: Отдельные стереоизомеры, полученные из смеси, содержащей *(R)*-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*R*)-тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и *(R)*-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид.

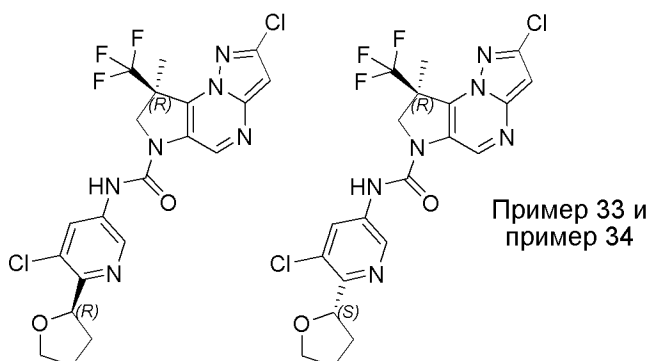
Стадия 1: (8*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно **способу M1** (40 мг, 144,6 мкмоль) и трифосгена (26 мг, 86,7 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли ТЭА (22 мг, 216,9 мкмоль, 30 мкл) при 0°C. Перемешивали смесь при 28°C в течение 0,5 часа, затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 5-хлор-6-тетрагидрофуран-2-илпиридин-3-амин (29 мг, 144,6 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (146 мг, 1,4 ммоль, 201,5 мкл) и N, N-диметилпиридин-4-амин (35 мг, 289,2 мкмоль). Перемешивали смесь при 28°C в течение 2 часов. Удаляли растворитель в вакууме и очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием MeOH/ДХМ (10:1) с получением (8*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (18 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 501 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Разделение стереоизомеров с получением *R*-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*R*)-

тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида.

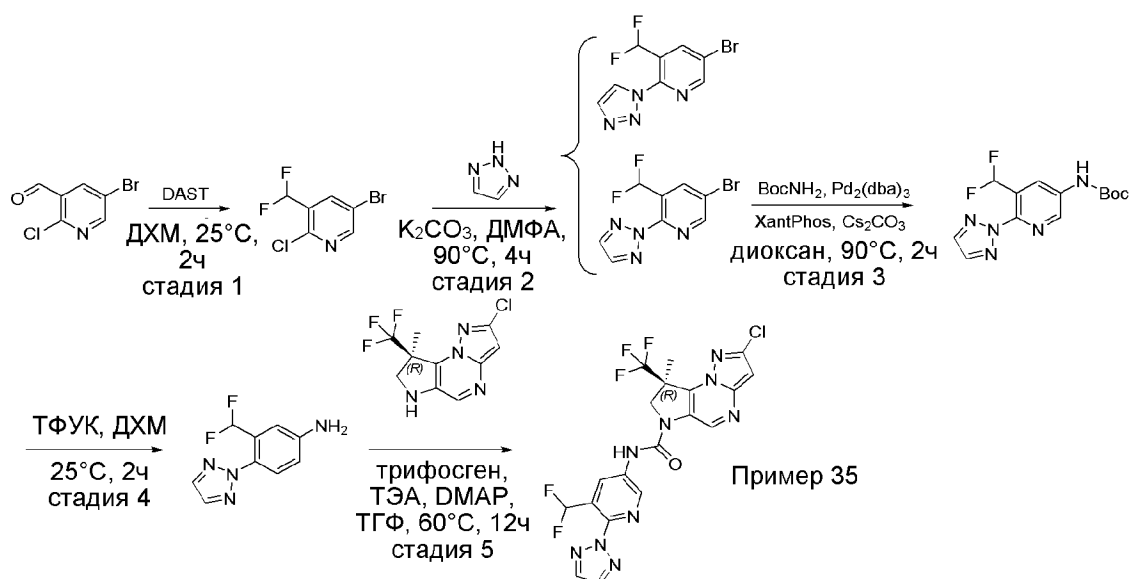


Подвергали 15 мг (*8R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30 В до 30 В в течение 20 минут; 220/254 нм; RT1: 10,1; RT2: 16,62; объем пробы: 2 мл; число циклов: 1). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер (RT 10,1 мин) с получением соединения согласно **примеру 33** (3,9 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер (RT 16,62 мин) с получением соединения согласно **примеру 34** (1,5 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества. Соответствующие энантиомеры соединений согласно **примеру 33 и примеру 34** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 33: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,42 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,17 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,24 (t, *J*=6,9 Гц, 1H), 4,82 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,80-3,94 (m, 2H), 1,98-2,23 (m, 4H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 501 [M+H]⁺.

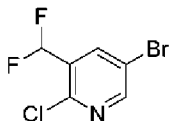
Пример 34: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,42 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,24 (t, *J*=6,9 Гц, 1H), 4,82 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 4,26 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 3,78-3,96 (m, 2H), 1,95-2,28 (m, 4H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 501 [M+H]⁺.

Способ V1



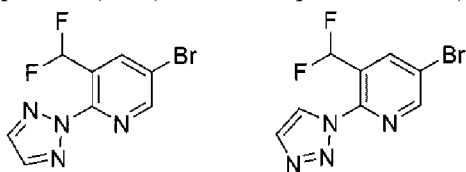
Пример 35: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-2-хлор-3-(дифторметил)пиридин



В перемешиваемый раствор 5-бром-2-хлорникотинальдегида (2,5 г, 11,3 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли DAST (3,6 г, 22,6 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Доводили pH смеси до 8 насыщенным водным NaHCO₃. Экстрагировали полученную смесь ДХМ (3x 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-бром-2-хлор-3-(дифторметил)пиридина (1,5 г, выход 55%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 8,55-8,59 (m, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 6,87 (t, J=54,0 Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 242 [M+H]⁺.

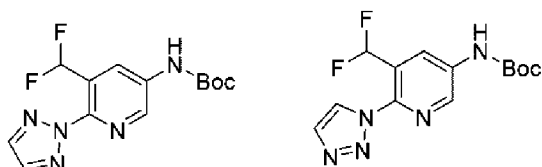
Стадия 2: 5-бром-3-(дифторметил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин и 5-бром-3-(дифторметил)-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин



В перемешиваемый раствор 5-бром-2-хлор-3-(дифторметил)пиридина (1,5 г, 6,2 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли K₂CO₃ (1,7 г, 12,8 ммоль) и 2H-1,2,3-триазол (512 мг, 7,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 4 часов. Выливали смесь

в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:3) с получением смеси 5-бром-3-(дифторметил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина и 5-бром-3-(дифторметил)-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридина (1,6 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 275 [M+H]⁺.

Стадия 3: *трет*-бутил-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат и *трет*-бутил-(5-(дифторметил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамат

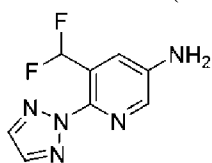


В перемешиваемый раствор смеси 5-бром-3-(дифторметил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина и 5-бром-3-(дифторметил)-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридина (1,6 г, 5,8 ммоль) в диоксане (160 мл) добавляли *трет*-бутилкарбамат (1,02 г, 8,7 ммоль), Xantphos (1,01 г, 1,7 ммоль), Pd₂(dba)₃ (668 мг, 1,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,7 г, 17,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Оставляли смесь охлаждаться до комнатной температуры. Фильтровали полученную смесь. Промывали осадок на фильтре EtOAc (3x 100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:4) с получением *трет*-бутил-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (700 мг, выход 38,7%) в виде желтого твердого вещества и *трет*-бутил-(5-(дифторметил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамата (600 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества.

Трет-бутил-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,69 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,45 (t, J=54,8 Гц, 1H), 1,55 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 312 [M+H]⁺.

Трет-бутил-(5-(дифторметил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамат: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,60 (t, J=54,8 Гц, 1H), 1,56 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 312 [M+H]⁺.

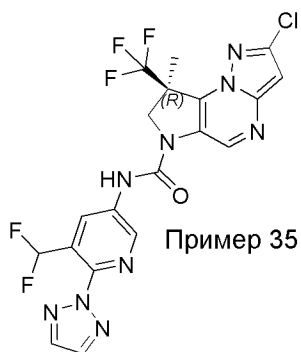
Стадия 4: 5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (200 мг, 643 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУК (2,9 г, 25,7 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали

полученную смесь в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:1) с получением 5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (110 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ : 8,00 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,08 (t, $J=55,2$ Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

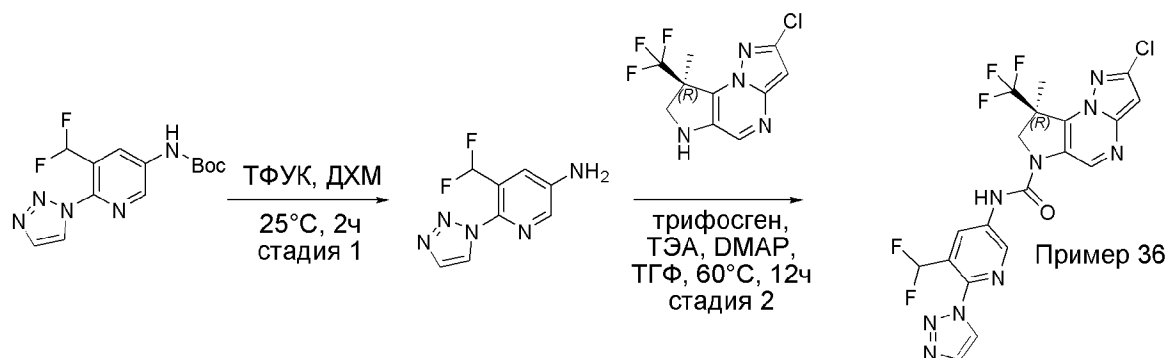
Стадия 5: (*R*)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно **способу М1** (13 мг, 43 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли трифосген (13 мг, 43 мкмоль) и ТЭА (11 мг, 108 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (18 мг, 86 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (73 мг, 722 мкмоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 144 мкмоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 12 часов. Выливали смесь в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (15,8 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 35** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

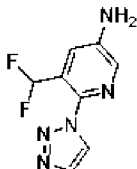
Пример 35: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,97 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,36 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,88 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ W1



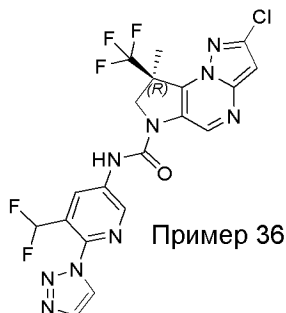
Пример 36: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-(дифторметил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(5-(дифторметил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамата (стадия 2 **способа V1**; 200 мг, 642 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУК (2,9 г, 25,7 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:1) с получением 5-(дифторметил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амин (110 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ : 8,41 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,00-8,04 (m, 1H), 7,87 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=54,9$ Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



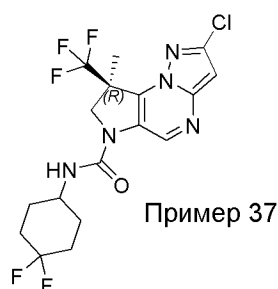
Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 5 **способа V1** с использованием 5-(дифторметил)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амин и **изомера 2**

согласно способу М1. Энантиомер соединения согласно примеру 36 можно получать аналогично с использованием изомера 1 согласно способу М1.

Пример 36: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,99 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,80 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=54,0$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,88 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,00 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 37: (*R*)-2-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

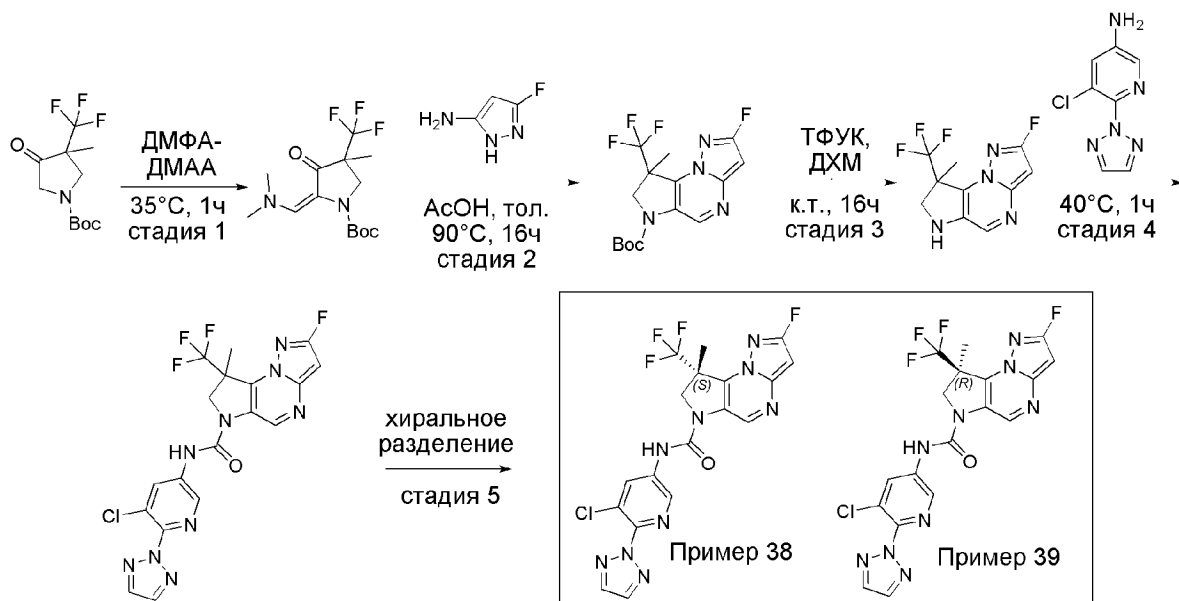
Стадия 1: (*R*)-2-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 способа М1 с использованием гидрохлорида 4,4-дифторциклогексан-1-амин и изомера 2 согласно способу М1. Энантиомеры пары диастереомеров согласно примеру 37 можно получать аналогично с использованием изомера 1 согласно способу М1.

Пример 37: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,30 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 1,85-2,04 (m, 9H), 1,56-1,67 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

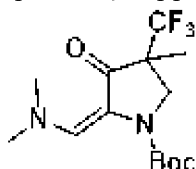
Способ X1



Пример 38: (*S*)-*N*-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

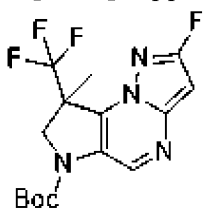
Пример 39: (*R*)-*N*-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид.

Стадия 1: *трет*-бутил-2-((диметиламино)метилен)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



Перемешивали смесь *трет*-бутил-3-метил-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,9 ммоль) и 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанамина (8,9 г, 74,7 ммоль) при 35°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-2-((диметиламино)-метилен)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, выход 74%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 323 $[M+H]^+$.

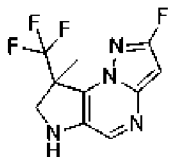
Стадия 2: *трет*-бутил-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-2-((диметиламино)метилен)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (526 мг, 1,6 ммоль) и 3-фтор-1H-пиразол-5-амина (150 мг, 1,5 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли уксусную кислоту (210 мг, 3,5 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 90°C в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Разбавляли остаток водой (10 мл). Доводили pH до 6-7 бикарбонатом натрия (нас., водн.) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (2x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали смесью EtOAc/ПЭ (1:5) с получением *трет*-бутил-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (90 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 9,26 (s, 1H), 6,29 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,58 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 361 $[M+H]^+$.

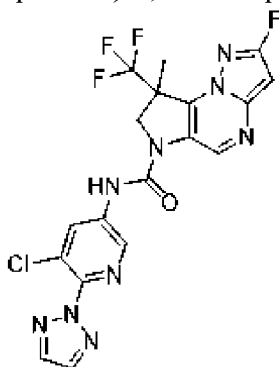
Стадия 3: 2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-

а)пирроло[2,3-е]пиримидин



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (80 мг, 222 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (740 мг, 6,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа в атмосфере азота. Доводили pH до 6-7 бикарбонатом натрия (нас., водн.). Экстрагировали полученный раствор ДХМ (2х 5 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (50 мг, выход 85%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 8,27 (s, 1H), 6,23 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,08 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=11,4, 1,2 Гц, 1H), 1,89 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 261 [M+H]⁺.

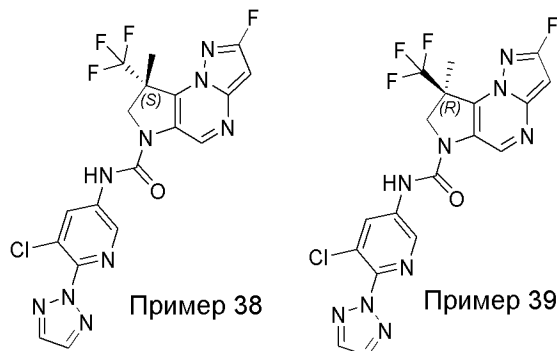
Стадия 4: N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемую смесь 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 101 мг, 518 мкмоль) и трифосгена (77 мг, 259 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли ТЭА (52 мг, 519 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 35°С в течение 1 часа. Фильтровали полученную смесь и добавляли фильтрат в перемешиваемую смесь 2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (45 мг, 173 мкмоль), ТЭА (262 мг, 2,6 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (42 мг, 346 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при 40°С в течение 1 часа. Концентрировали растворитель в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали MeOH/ДХМ (1:10) с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (80 мг, выход 95%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 482 [M+H]⁺.

Стадия 5: Разделение энантиомеров с получением (S)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-

пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида и (*R*)-*N*-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида

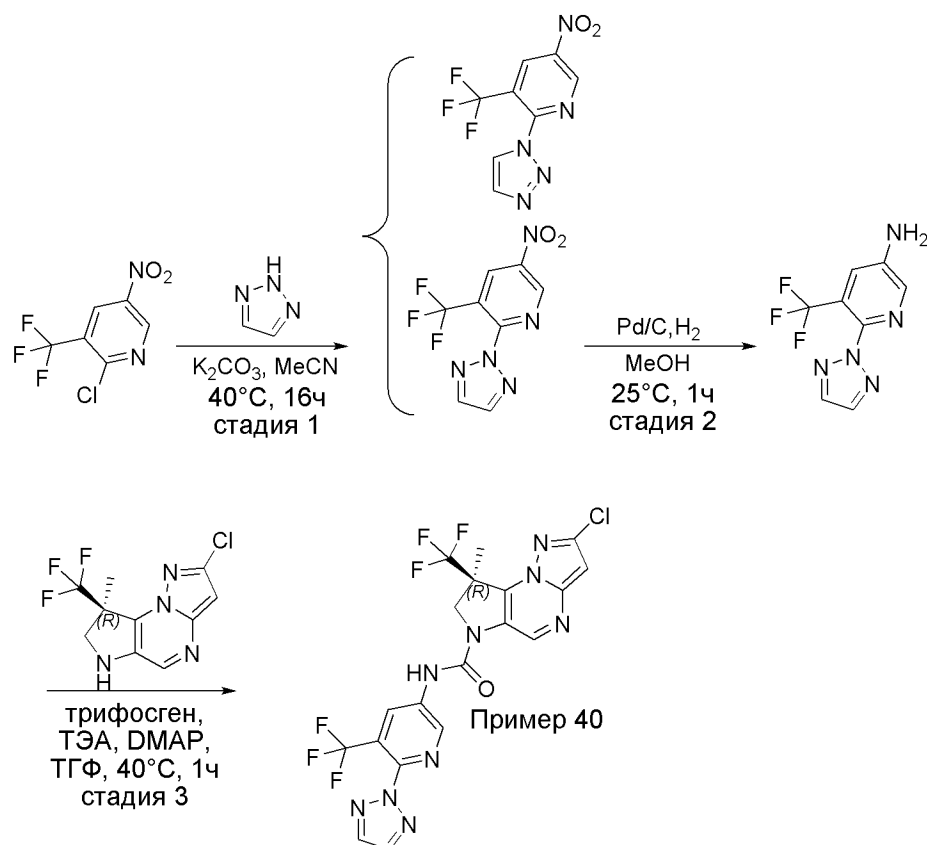


Подвергали 80 мг *N*-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; изократический режим 20% В; 220/254 нм; RT1: 8,496; RT2: 10,912; объем пробы: 0,5 мл; число циклов: 7). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер (RT 8,50 мин) с получением соединения согласно **примеру 38** в виде беловатого твердого вещества (13,6 мг, выход 16%). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер (RT 10,91 мин) с получением соединения согласно **примеру 39** в виде беловатого твердого вещества (14,9 мг, выход 18%).

Пример 38: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ: 9,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,36 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,61 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,08 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 2,06 (s, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 482 [M+H]⁺.

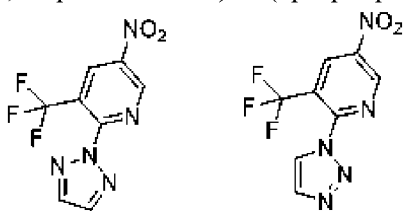
Пример 39: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ: 9,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,36 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,61 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,08 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,06 (s, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 482 [M+H]⁺.

Способ Y1



Пример 40: (R)-N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин и 5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(трифторметил)пиридин



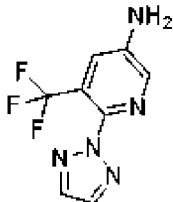
В перемешиваемый раствор 2-хлор-5-нитро-3-(трифторметил)пиридина (2 г, 8,8 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли 2H-триазол (670 мг, 9,7 ммоль) и K_2CO_3 (2,4 г, 51,8 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 40°C. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Фильтровали реакционную смесь и промывали собранное твердое вещество EtOAc (3x 50 мл). Концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:3) с получением 5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(трифторметил)пиридина (1,2 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества и 5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(трифторметил)пиридина (0,4 г, выход 17%) в виде белого

твёрдого вещества.

5-нитро-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,70 (d, $J=4$ Гц, 1H), 9,17 (d, $J=4$ Гц, 1H), 8,87 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

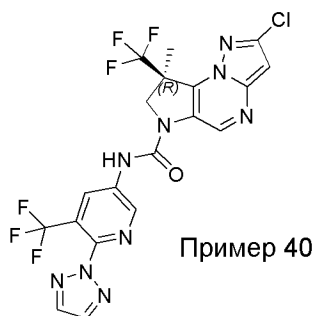
5-нитро-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(трифторметил)пиридин: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,71 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 9,22 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,86 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=1,6$ Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин.



В раствор 5-нитро-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(трифторметил)пиридина (1,2 г, 4,4 ммоль) добавляли Pd/C (10%, 236 мг) при 25°C. Трижды вакуумировали колбу и продували азотом, затем продували водородом. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере водорода. Отфильтровывали твёрдое вещество. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:1) с получением 6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (800 мг, выход 78%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-N-(6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



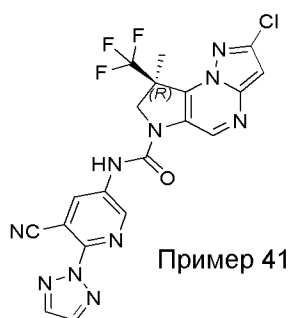
Пример 40

В смесь 6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (32 мг, 135,6 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли трифосген (16 мг, 54,2 мкмоль) и ТЭА (12 мг, 135,6 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 28°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (25 мг, 90,4 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (92 мг, 2,7 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (23 мг, 180,8 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 40°C. Разбавляли остаток водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным раствором хлорида аммония (3x 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (18,1 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 40** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

Пример 40: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,86 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,08 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,72 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,86-4,89 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 2,00 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

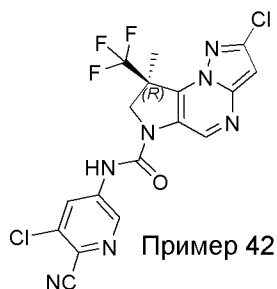
Пример 41: (*R*)-2-хлор-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 **способа O1** с использованием 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила и **изомера 2** согласно **способу M1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 41** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

Пример 41: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,82 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,83 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 42: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

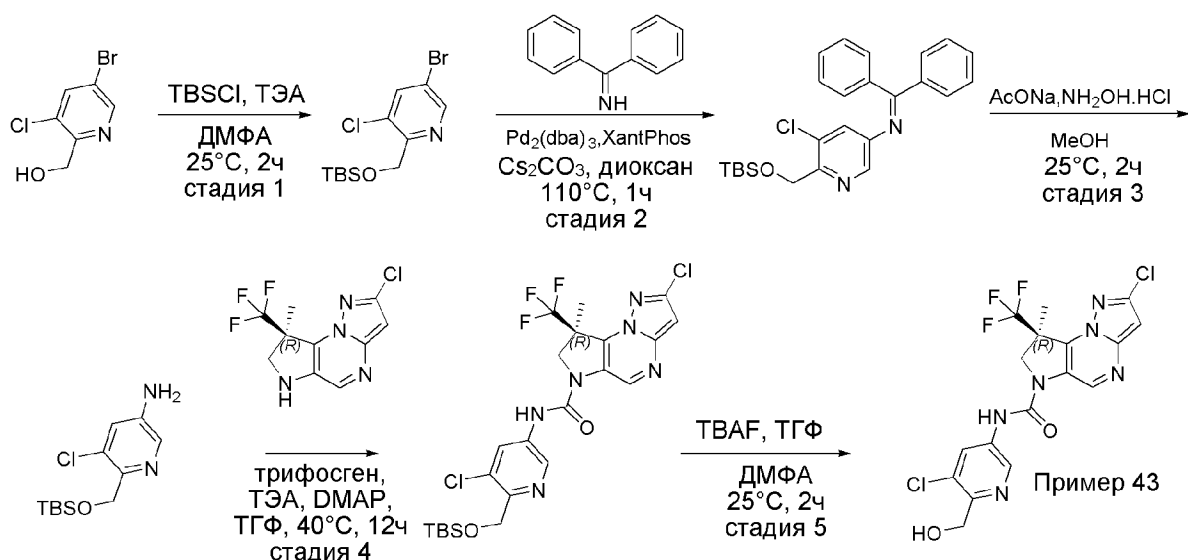


В перемешиваемую смесь 5-амино-3-хлорпиридин-2-карбонитрила (20 мг, 130 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли трифосген (19 мг, 65 мкмоль) и ТЭА (16 мг, 162 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем

фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2** согласно способу **М1** (30 мг, 108 мкмоль) в ТГФ (4 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (110 мг, 1,1 ммоль) и DMAP (26 мг, 217 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 60°C. В смесь добавляли EtOAc (20 мл). Промывали смесь солевым раствором (2x 20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (9,1 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 42** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

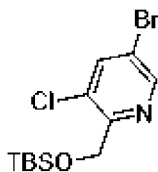
Пример 42: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,93 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,85 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 4,35 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 1,97 (s, 3H); ЖХ-МС: *m/z* 456 [M+H]⁺.

Способ Z1



Пример 43: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

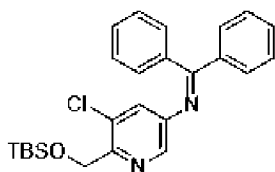
Стадия 1: 5-бром-2-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-хлорпиридин



В перемешиваемый раствор (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанола (500 мг, 2,25 ммоль) и ТЭА (682,28 мг, 6,74 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли *tert*-бутилхлордиметилсилан (240,62 мг, 2,92 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали

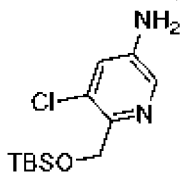
полученную смесь в течение 2 часов при 25°C. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Выливали раствор в солевой раствор (10 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:2) с получением 5-бром-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-хлорпиридина (580 мг, выход 77%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 8,53 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,85 (d, J=6,4 Гц, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 336 [M+H]⁺.

Стадия 2: N-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимин



В перемешиваемый раствор 5-бром-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-хлорпиридина (200 мг, 593,95 мкмоль) и дифенилметанимина (107,64 мг, 593,95 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли Xantphos (103,10 мг, 178,19 мкмоль), аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформ (122,96 мг, 118,79 мкмоль) и Cs₂CO₃ (580,56 мг, 1,78 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 110°C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, а затем выливали в солевой раствор (10 мл). Отделяли водный слой и дополнительно экстрагировали EtOAc (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:3) с получением N-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина (160 мг, выход 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 7,73-7,86 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,10-7,23 (m, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,03 (s, 6H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 437 [M+H]⁺.

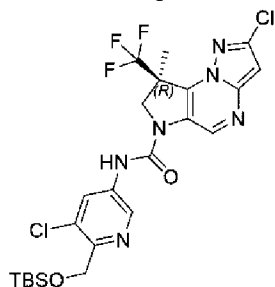
Стадия 3: 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор N-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина (120 мг, 274,57 мкмоль) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (38,16 мг, 549,14 мкмоль), AcONa (93,41 мг, 686,42 мкмоль) и MeOH (3 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 25°C. Затем выливали раствор в ледяную воду (10 мл) и отделяли остаток, и дополнительно экстрагировали EtOAc (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным

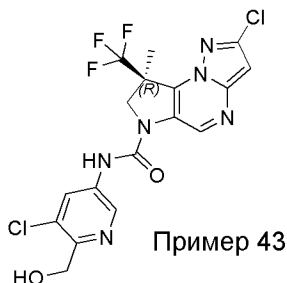
Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:4) с получением 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиридин-3-амин (60 мг, выход 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ: 8,03 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 273 [M+H]⁺.

Стадия 4: (*R*)-N-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиридин-3-амин (29,59 мг, 108,44 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли трифосген (12,87 мг, 43,38 мкмоль) и ТЭА (10,97 мг, 108,44 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 25°C, а затем фильтровали. В фильтрат добавляли раствор **изомера 2 согласно способу М1** (20 мг, 72,29 мкмоль), ТЭА (73,16 мг, 722,95 мкмоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (17,66 мг, 144,59 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при 40°C. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием MeOH/ДХМ (1:30) с получением (*R*)-N-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (20 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 575 [M+H]⁺.

Стадия 5: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

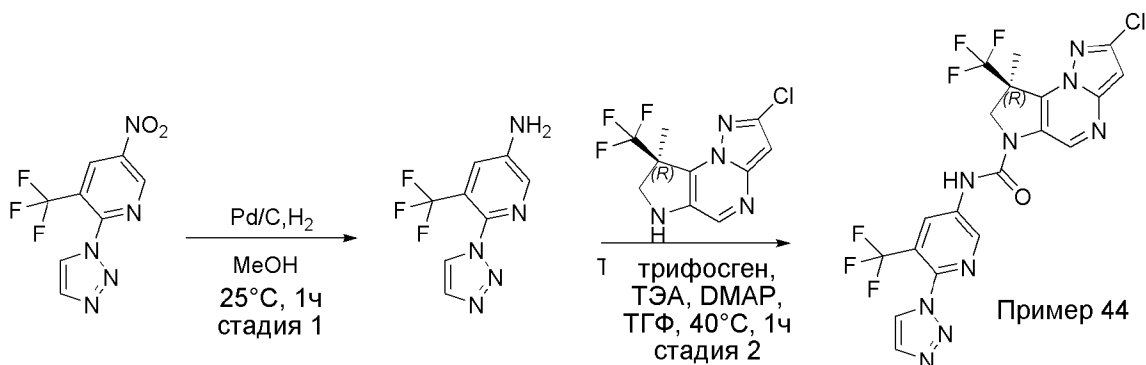


В перемешиваемый раствор (*R*)-N-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (18 мг, 31,28 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли TBAF (1 мл, 3,45 ммоль, 1 М в ТГФ). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 25°C.

Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (6,2 мг, выход 43%) в виде беловатого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 43** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

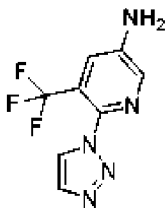
Пример 43: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,48 (ушир., 1H), 9,34 (s, 1H), 8,67 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,15-5,30 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 4,60 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 1,97 (s, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ А2



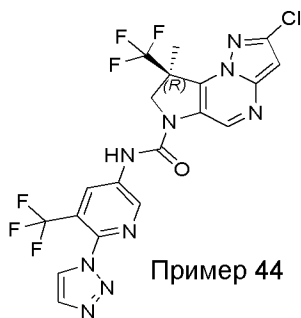
Пример 44: (*R*)-N-(6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин



В раствор 5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(трифторметил)пиридина (стадия 1 **способа Y1**) (0,46 г, 1,78 ммоль) добавляли Pd/C (10%, 95 мг) при 25°C. Трижды вакуумировали колбу и продували азотом, затем продували водородом. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:1) с получением 6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (300 мг, выход 73%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

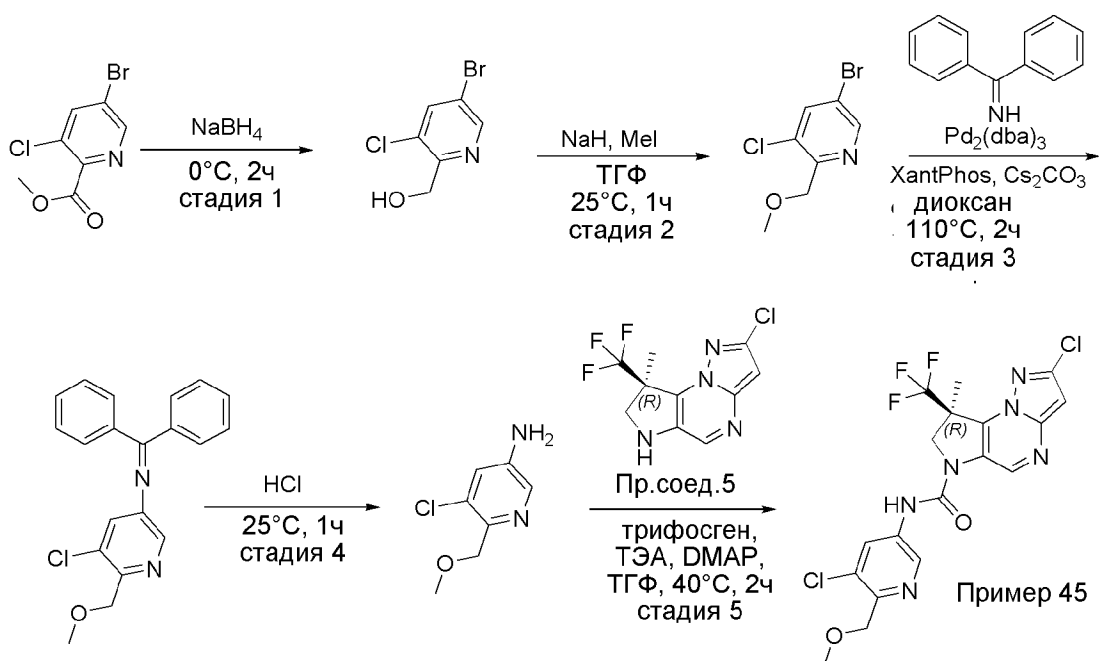
Стадия 2: (*R*)-N-(6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В смесь 6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (37 мг, 126,6 мкмоль) в ТГФ (6 мл) добавляли трифосген (19 мг, 65,1 мкмоль) и ТЭА (17 мг, 163,1 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 28°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (30 мг, 108,7 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (110 мг, 1,09 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (27 мг, 218,4 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 40°C. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным раствором хлорида аммония (3x 50 мл). Сушили полученный раствор над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-N-(6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (9,6 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 44** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

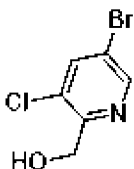
Пример 44: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 9,87 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,67-8,73 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,86-4,89 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 2,00 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 532 [M+H]⁺.

Способ В2



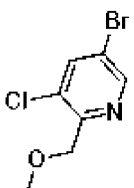
Пример 45: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(метоксиметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанол



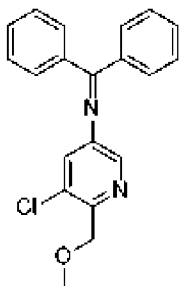
В перемешиваемый раствор метил-5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанола (2,0 г, 8,0 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH_4 (1,2 г, 32,0 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя насыщенный водный NH_4Cl (20 мл) при 0°C. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (80 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат в вакууме с получением (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанола (1,8 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 8,55 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,97 (s, 1H). ЖХ-МС: m/z 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-бром-3-хлор-2-(метоксиметил)пиридин



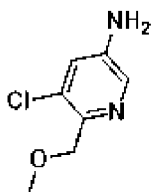
В перемешиваемый раствор (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанола (1,0 г, 4,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) по частям добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 216 мг, 5,4 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут. В смесь добавляли MeI (955 мг, 6,7 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию, добавляя смесь вода/лед (70 мл) при 0°C. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате получали 5-бром-3-хлор-2-(метоксиметил)пиридин (700 мг, выход 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 8,58 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,49 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 236 [M+H]⁺.

Стадия 3: N-(5-хлор-6-(метоксиметил)пиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимин



В перемешиваемый раствор 5-бром-3-хлор-2-(метоксиметил)пиридина (300 мг, 1,3 ммоль) и дифенилметанимина (275 мг, 1,5 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли XantPhos (220 мг, 380 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (145 мг, 253 мкмоль) и Cs₂CO₃ (1,2 г, 3,8 ммоль) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 110°C в течение 2 часов. Оставляли смесь охлаждаться до комнатной температуры. Разбавляли полученную смесь EtOAc (20 мл) и фильтровали. Промывали осадок на фильтре EtOAc (3x 20 мл). Концентрировали фильтрат в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:1) с получением N-[5-хлор-6-(метоксиметил)-3-пиридил]-1,1-дифенилметанимина (600 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 7,91 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,38-7,53 (m, 7H), 7,27-7,36 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 3,43 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 337 [M+H]⁺.

Стадия 4: 5-хлор-6-(метоксиметил)пиридин-3-амин



Растворяли N-[5-хлор-6-(метоксиметил)-3-пиридил]-1,1-дифенилметанимин (600 мг, 1,9 ммоль) в HCl (4 мл, 12 н. в H₂O). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали MeOH/ДХМ (1:10) с получением 5-хлор-6-(метоксиметил)пиридин-3-амин (110 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H),

3,64-3,98 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 173 $[M+H]^+$.

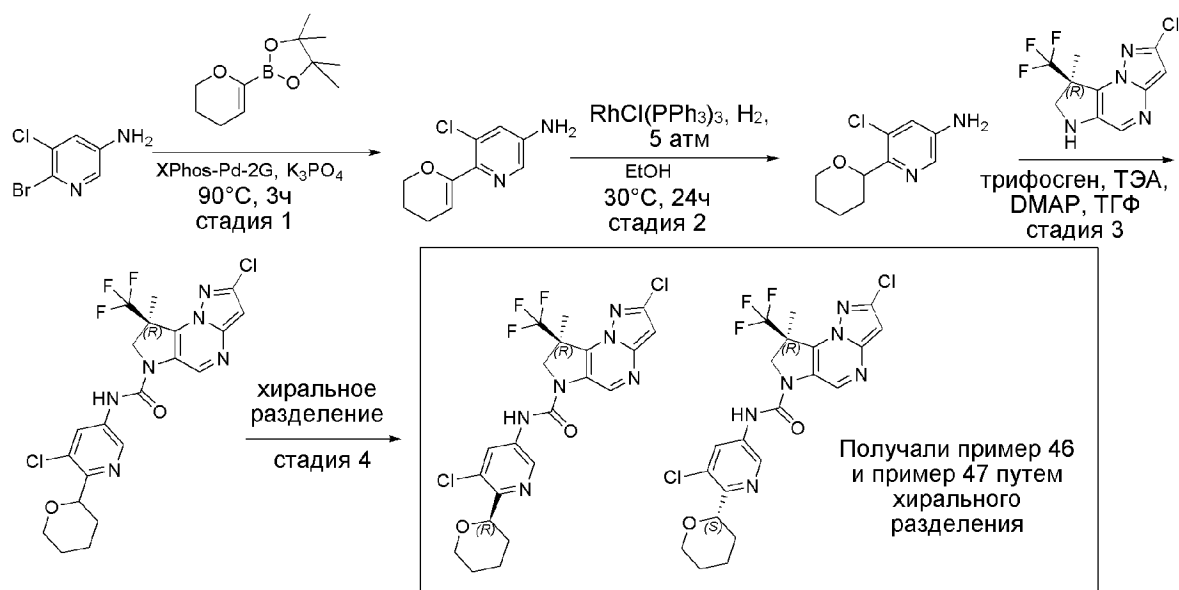
Стадия 5: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(метоксиметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(метоксиметил)пиридин-3-амина (15 мг, 86 мкмоль) и трифосгена (13 мг, 43 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли ТЭА (11 мг, 107 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (20 мг, 72 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (73 мг, 722 мкмоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 144 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Выливали смесь в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(метоксиметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (12,8 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 45** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

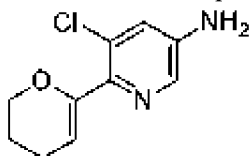
Пример 45: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,43 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,21 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,82 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,27 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 3,03-3,32 (m, 3H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 475 $[M+H]^+$.

Способ С2



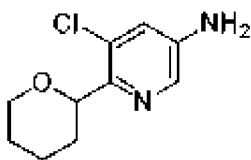
Пример 46 и пример 47: Отдельные стереоизомеры, полученные из смеси, содержащей *(R)*-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*R*)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и *(R)*-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*S*)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид.

Стадия 1: 5-хлор-6-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-амин



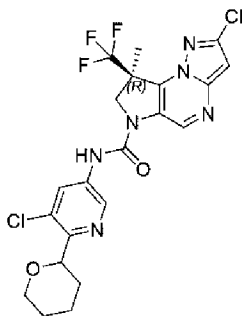
В раствор 6-бром-5-хлорпиридин-3-амин (1 г, 4,8 ммоль) в диоксане (16 мл) и H₂O (4 мл) добавляли 2-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,2 г, 5,8 ммоль), K₃PO₄ (3,1 г, 14,5 ммоль) и XPhos-Pd-2G (427 мг, 482,2 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при 90°C. Оставляли смесь охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток водой (100 мл) и доводили до pH 7-8 при помощи NaHCO₃ (нас., водн.). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:3) с получением 5-хлор-6-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-амин (380 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 211 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-хлор-6-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-амин



В раствор 5-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-амин (385 мг, 1,8 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (485 мг, 541,5 мкмоль) в атмосфере H_2 (5 атм). Перемешивали полученную смесь в течение 24 часов при 30°C. В реакционную смесь добавляли воду (100 мл). Экстрагировали полученный раствор EtOAc (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку для хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc/ПЭ (1:3) с получением 5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин-3-амин (150 мг, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 213 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

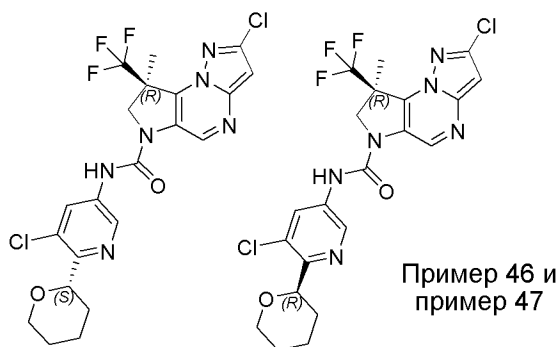
Стадия 3: (8*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В смесь 5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин-3-амин (30 мг, 141,1 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли трифосген (25 мг, 84,6 мкмоль) и ТЭА (21 мг, 211,5 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (39 мг, 141,1 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (142 мг, 1,41 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (34 мг, 282,0 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 40°C. В реакционную смесь добавляли EtOAc (50 мл) и промывали органический слой солевым раствором (2x 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием MeOH/ДХМ (1:10) с получением (8*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (20 мг, выход 28%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,33 (s, 2H), 8,66 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,81 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,68-4,71 (m, 1H), 4,26 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 1,97 (s, 5H), 1,48-1,59 (m, 4H); ЖХ-МС: m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Разделение стереоизомеров с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*R*)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*S*)-

тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида.

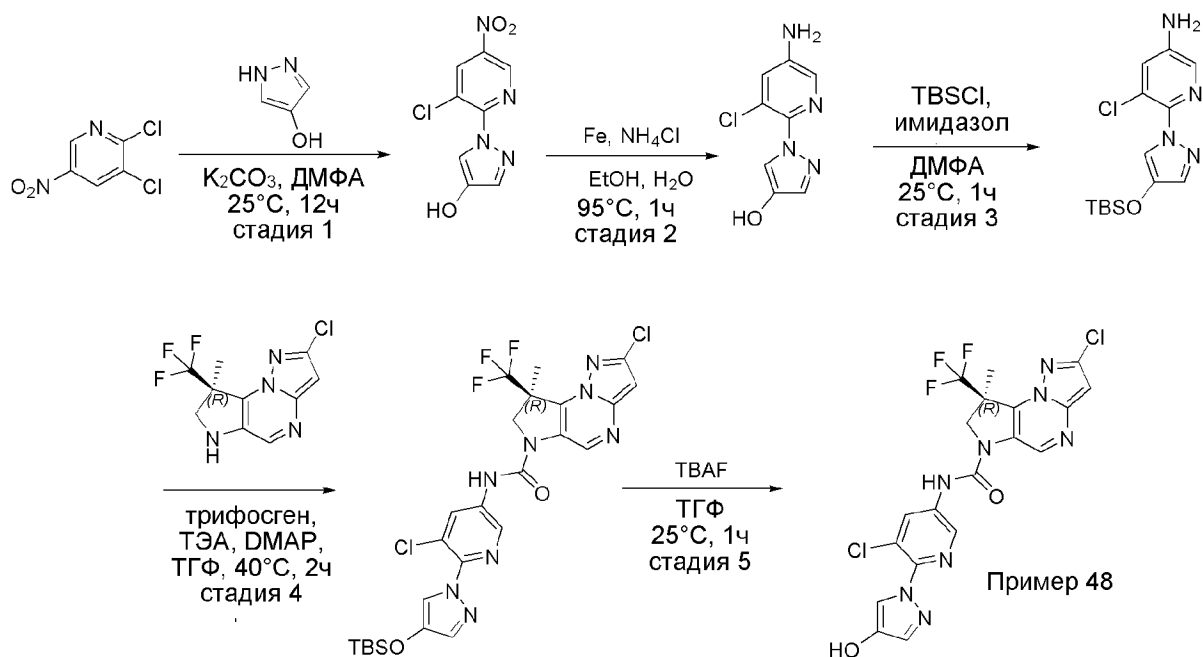


Подвергали 20 мг (8*R*)-2-хлор-*N*-(5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; изократический режим 50% В; 220/254 нм; RT1: 5,952; RT2: 7,605; объем пробы: 1 мл; число циклов: 4). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер (RT 5,95 мин) с получением соединения согласно **примеру 46** в виде белого твердого вещества (8,0 мг, выход 29%). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер (RT 7,61 мин) с получением соединения согласно **примеру 47** в виде белого твердого вещества (8,5 мг, выход 32%). Соответствующие энантиомеры соединений согласно **примеру 46** и **примеру 47** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 46: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 9,33 (s, 2H), 8,67 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,76 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 4,63 (dd, *J*=11,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,18 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 3,94 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,97 (s, 5H), 1,48-1,59 (m, 4H); ЖХ-МС: *m/z* 515 [M+H]⁺.

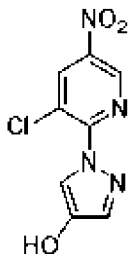
Пример 47: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 9,33 (s, 2H), 8,66 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,19 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,81 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 4,70 (dd, *J*=11,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,25 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 3,94 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,97 (s, 5H), 1,48-1,59 (m, 4H); ЖХ-МС: *m/z* 515 [M+H]⁺.

Способ D2



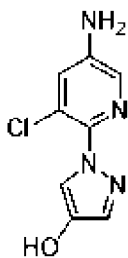
Пример 48: *(R)*-N-(6-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ол



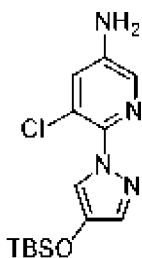
Перемешивали раствор 2,3-дихлор-5-нитропиридина (1,5 г, 7,77 ммоль), 1H-пиразол-4-ола (653 мг, 7,8 ммоль) и K_2CO_3 (3,2 г, 23,3 ммоль) в ДМФА (30 мл) в течение 15 часов при 25°C. Выливали полученную смесь в смесь лед/вода (200 мл), экстрагировали EtOAc (3x 200 мл). Промывали объединенные органические слои водой (3x 200 мл), соевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя EtOAc/ПЭ (3:7), с получением 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ола (1,5 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 9,45 (s, 1H), 9,22 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 241 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ол



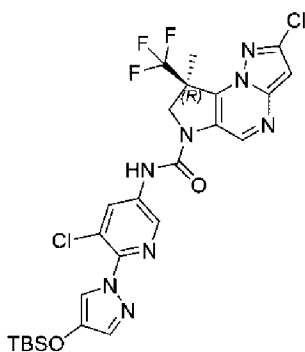
В перемешиваемый раствор 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ола (700 мг, 2,9 ммоль) в EtOH (30 мл) и H₂O (30 мл) добавляли железо (682 мг, 12,2 ммоль) и хлорид аммония (654 мг, 12,2 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 95°C. Охлаждали смесь до комнатной температуры. Охлаждали реакционную смесь и фильтровали, и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ола (410 мг, выход 67%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,70 (s, 1H), 7,65 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,88 (s, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 211 [M+H]⁺

Стадия 3: 6-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-амин



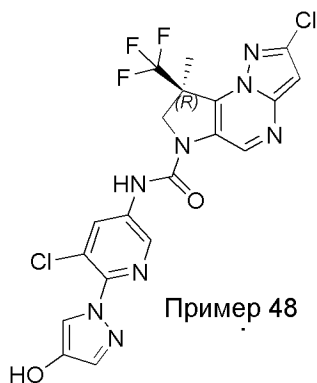
В перемешиваемый раствор 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ола (150 мг, 712,2 мкмоль) и имидазола (73 мг, 1,1 ммоль) в ДМФА (5 мл) по каплям добавляли TBSCl (129 мг, 854,6 мкмоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Выливали раствор в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc/ПЭ (1:4), с получением 6-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-амин (200 мг, выход 83%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 7,87 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,8 Гц, 1H), 0,98 (s, 9H), 0,19 (s, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 325 [M+H]⁺.

Стадия 4: (R)-N-(6-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь 6-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-амин (28 мг, 86,8 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли трифосген (13 мг, 43,4 мкмоль) и ТЭА (11 мг, 108,4 мкмоль). Перемешивали смесь при 23°C в течение 1 часа. Фильтровали полученную смесь и добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (20 мг, 72,3 мкмоль), N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 144,6 мкмоль) и ТЭА (73 мг, 723,0 мкмоль, 101 мкл) в ТГФ (4 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при 40°C. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием MeOH/ДХМ (1:30) с получением (*R*)-N-(6-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (31 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 627 [M+H]⁺.

Стадия 5: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

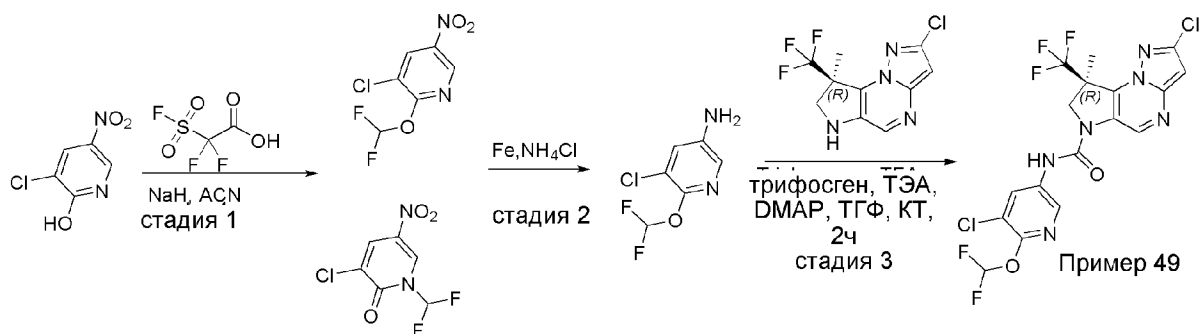


В перемешиваемую смесь (*R*)-N-(6-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, 47,8 мкмоль) в ТГФ (3 мл) по каплям добавляли TBAF (0,3 мл, 1,0 ммоль, 1 М в ТГФ) при 25°C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при указанной температуре, и анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ. Лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-

7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (12,1 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. Соответствующий энантиомер соединения согласно **примеру 48** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

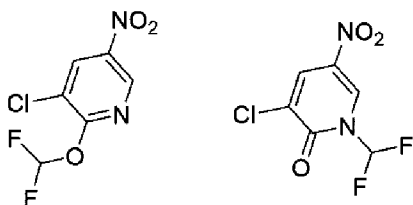
Пример 48: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,52 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,61 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,81 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ E2



Пример 49: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

Стадия 1: 3-хлор-2-(дифторметокси)-5-нитропиридин и 3-хлор-1-(дифторметил)-5-нитропиридин-2-он

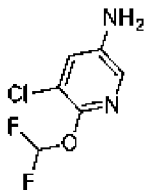


В перемешиваемый раствор 3-хлор-5-нитропиридин-2-ола (1 г, 5,7 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли гидрид натрия (618 мг, 15,4 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 0,5 часа. Добавляли 2,2-дифтор-2-фторсульфонилюксусную кислоту (1,7 г, 9,7 ммоль) и перемешивали смесь при 23°C в течение 18 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (50 мл), и экстрагировали смесь EtOAc (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=6:1) с получением 3-хлор-2-(дифторметокси)-5-нитропиридина (260 мг, выход 18%) в виде бесцветного маслянистого вещества и 3-хлор-1-(дифторметил)-5-нитропиридин-2-она (70 мг, выход 4%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

3-хлор-2-(дифторметокси)-5-нитропиридин: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 8,98 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=71,2$ Гц, 1H).

3-хлор-1-(дифторметил)-5-нитропиридин-2-он: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ : 8,71 (1H, d, $J=2,4$ Гц), 8,36 (1H, d, $J=2,8$ Гц), 7,69 (1H, t, $J=59,6$ Гц).

Стадия 2: 5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-амин



В смесь 3-хлор-2-(дифторметокси)-5-нитропиридина (210 мг, 0,9 ммоль) в этаноле (7,5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли хлорид аммония (100 мг, 1,9 ммоль) и железо (313 мг, 5,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь и фильтровали, и удаляли этанол в вакууме. Экстрагировали остаток EtOAc (3x 10 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали ПЭ/EtOAc (3:1) с получением 5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-амин (140 мг, выход 50%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

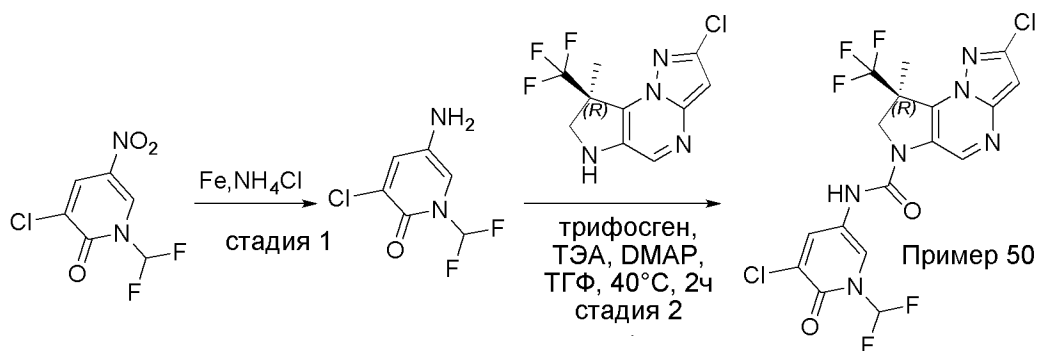
Стадия 3: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В раствор бис(трихлорметил)карбоната (15 мг, 0,05 ммоль) и N, N-диэтилэтанамина (17 мг, 0,2 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-амин (20 мг, 0,1 ммоль). Перемешивали смесь при 23°C в течение 1 часа. Фильтровали полученную смесь и добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (23 мг, 0,1 ммоль), N, N-диэтилэтанамина (86 мг, 0,8 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (21 мг, 0,2 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Очищали полученную смесь путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (11 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. Соответствующий энантиомер соединения согласно **примеру 49** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

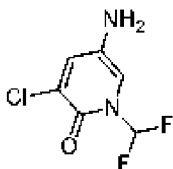
Пример 49: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,31 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,09 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,95 (t, $J=59,6$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,70 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ F2



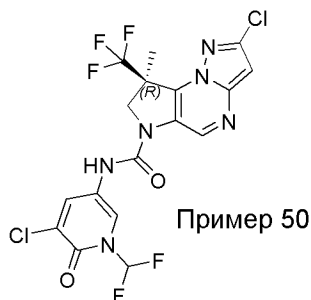
Пример 50: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-1-(дифторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-амино-3-хлор-1-(дифторметил)пиридин-2(1H)-он



В раствор 3-хлор-1-(дифторметил)-5-нитропиридин-2(1H)-она (стадия 1 **способа E2**; 70 мг, 0,3 ммоль) в этаноле (1,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли хлорид аммония (33 мг, 0,6 ммоль) и железо (104 мг, 1,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь и фильтровали, и концентрировали фильтрат в вакууме. Экстрагировали остаток EtOAc (3x 10 мл) и сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:3) с получением 5-амино-3-хлор-1-(дифторметил)пиридин-2(1H)-она (20 мг, выход 26%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 195 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-1-(дифторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

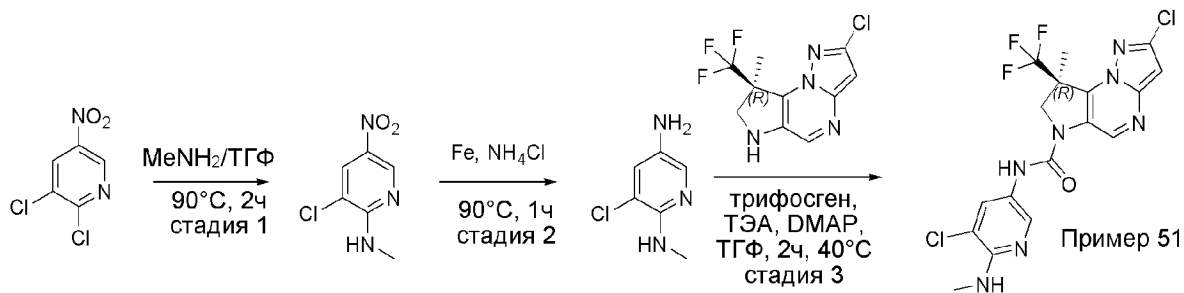


Добавляли **изомер 2 согласно способу M1** (17 мг, 0,06 ммоль) в раствор трифосгена (11 мг, 0,03 ммоль) и ТЭА (12 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (1 мл). Перемешивали смесь при 23°C

в течение 1 часа. Фильтровали полученную смесь и добавляли фильтрат в раствор 5-амино-3-хлор-1-(дифторметил)пиридин-2(1H)-она (16 мг, 0,1 ммоль), ТЭА (62 мг, 0,6 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (15 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 2 часов. Очищали полученную смесь путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-1-(дифторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида (6,4 мг, выход 21%) в виде светло-желтого твердого вещества. Соответствующий энантиомер соединения согласно **примеру 50** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

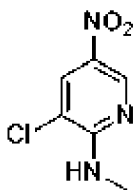
Пример 50: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,39 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,37 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=72,4$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,78 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ G2



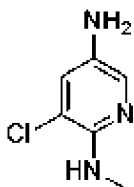
Пример 51: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(метиламино)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-хлор-N-метил-5-нитропиридин-2-амин



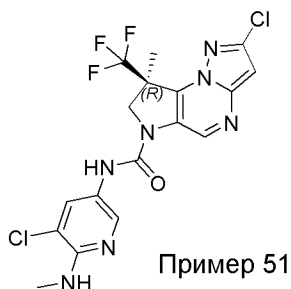
Перемешивали раствор 2,3-дихлор-5-нитропиридина (500 мг, 2,6 ммоль) в MeNH_2 (2 М в ТГФ, 10 мл) в течение 2 часов при 90°C. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат с получением 3-хлор-N-метил-5-нитропиридин-2-амин (470 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 9,02 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,17 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 3-хлор-N2-метилпиридин-2,5-диамин



В перемешиваемый раствор 3-хлор-N-метил-5-нитропиридин-2-амин (470 мг, 2,5 ммоль) в EtOH/H₂O (4:1, 10 мл) добавляли железо (279 мг, 5,0 ммоль) и NH₄Cl (670 мг, 12,5 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 90°C. Фильтровали смесь и разбавляли фильтрат водой (50 мл), и экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 3-хлор-N2-метилпиридин-2,5-диамина (160 мг, выход 40%) в виде красного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 7,69 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 158 [M+H]⁺.

Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(метиламино)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

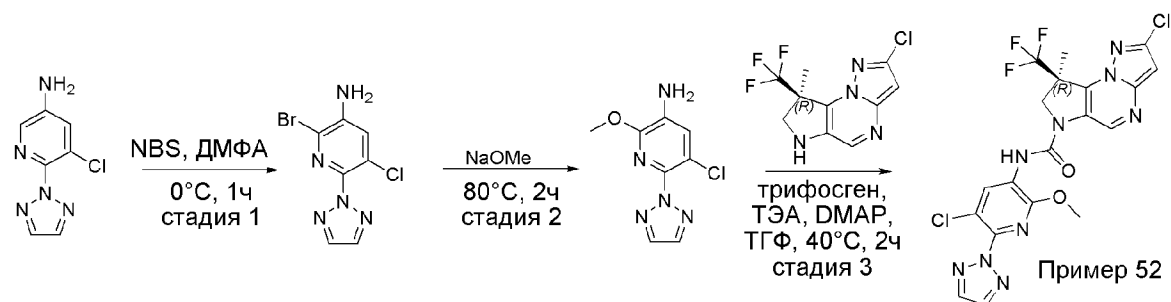


Пример 51

В перемешиваемую смесь **изомера 2 согласно способу M1** (20 мг, 74 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли трифосген (13 мг, 44 мкмоль) и ТЭА (11 мг, 111 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в смесь 3-хлор-N2-метилпиридин-2,5-диамина (35 мг, 222 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Добавляли ТЭА (75 мг, 740 мкмоль) и DMAP (18 мг, 148 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 40°C. В смесь добавляли EtOAc (50 мл) и промывали полученный органический слой солевым раствором (2x 50 мл), сушили и концентрировали. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(метиламино)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (6,6 мг, выход 19,37%) в виде белого твердого вещества. Соответствующий энантиомер соединения согласно **примеру 51** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

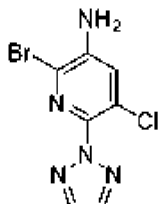
Пример 51: ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ: 9,34 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,7 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,16 (d, J=2,4 Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

Способ H2



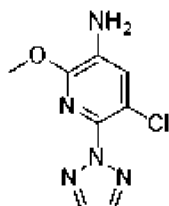
Пример 52: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-2-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-бром-5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (стадия 2 **способа A1**; 500 мг, 2,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) медленно добавляли NBS (682 мг, 3,8 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Разбавляли полученную смесь водой (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:2) с получением 2-бром-5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (560 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 274 [M+H]⁺.

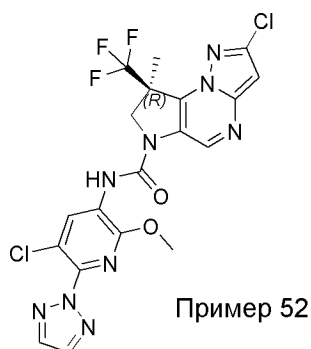
Стадия 2: 5-хлор-2-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор 2-бром-5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (500 мг, 1,8 ммоль) в диоксане (10 мл) медленно добавляли метоксид натрия (394 мг, 7,3 ммоль) в MeOH (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении и наносили остаток в колонку с силикагелем и элюировали EtOAc/ПЭ (1:2) с получением 5-хлор-2-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (350 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 226 [M+H]⁺.

Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-2-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-

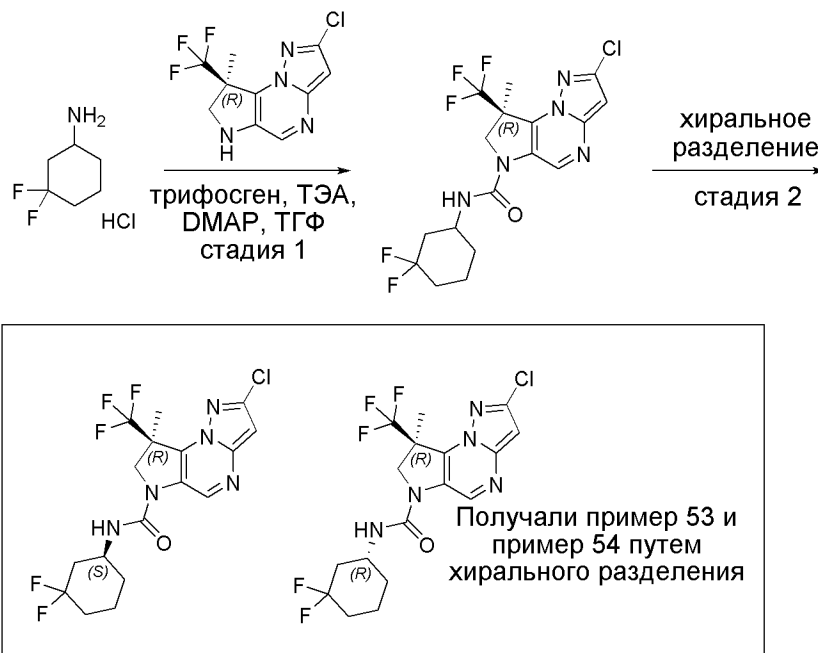
8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 **способа О1** с использованием 5-хлор-2-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин и **изомера 2** согласно **способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 52** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

Пример 52: ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 9,45 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,56 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,08 (d, J=10,2 Гц, 1H), 2,12 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 528 [M+H]⁺.

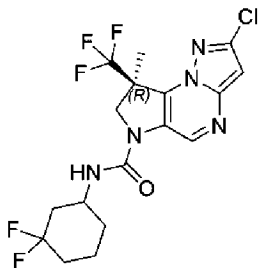
Способ I2



Пример 53 и 54: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*R*)-2-хлор-N-((*S*)-3,3-дифторциклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-2-хлор-N-((*R*)-3,3-дифторциклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид.

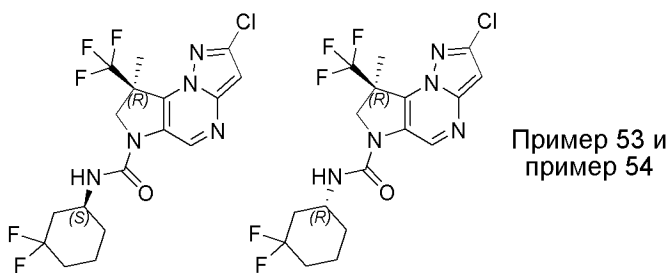
Стадия 1: (8*R*)-2-хлор-N-(3,3-дифторциклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-

дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно способу **М1** (20 мг, 72,3 мкмоль) и бис(трихлорметил)карбоната (13 мг, 43,4 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли N, N-диэтилэтанамина (11 мг, 108,4 мкмоль, 15,1 мкл) при 0°C. Перемешивали смесь при 28°C в течение 0,5 часа. Добавляли полученную смесь в раствор гидрохлоридной соли 3,3-дифторциклогексанамина (15 мг, 86,7 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диэтилэтанамина (73 мг, 722,9 мкмоль, 100,7 мкл) и N, N-диметилпиримидин-4-амин (18 мг, 144,6 мкмоль). Перемешивали смесь при 28°C в течение 2 часов. Очищали полученную смесь путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 20 мг (8*R*)-2-хлор-N-(3,3-дифторциклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида. ЖХ-МС: m/z 438 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Разделение энантиомеров с получением (*R*)-2-хлор-N-((*S*)-3,3-дифторциклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (*R*)-2-хлор-N-((*R*)-3,3-дифторциклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

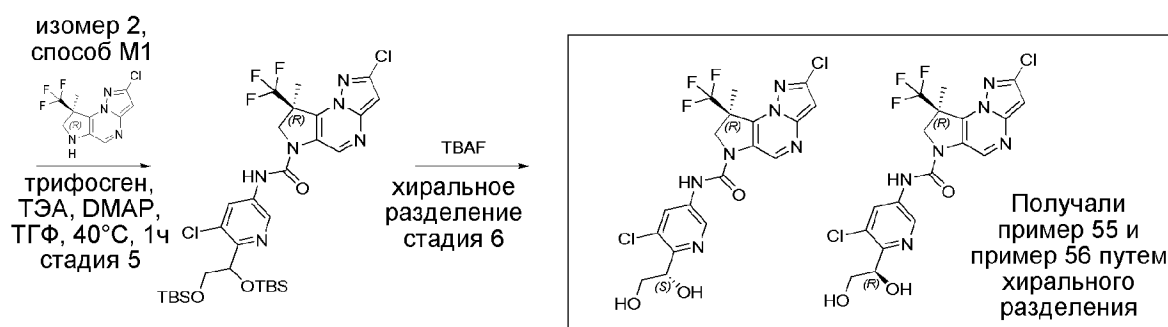
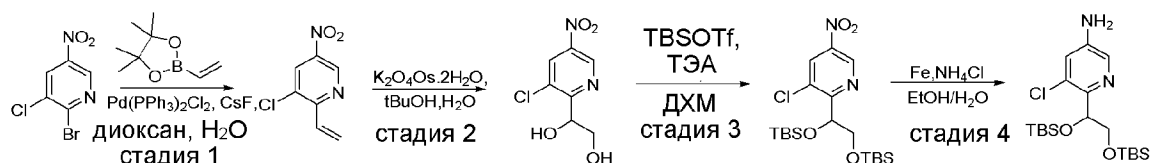


Подвергали 20 мг (8*R*)-2-хлор-N-(3,3-дифторциклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (CHIRALPAK IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; изократический режим 5% В в течение 27 минут; 220/254 нм; RT1: 18,869; RT2: 23,747; объем пробы: 0,5 мл; число циклов: 9). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер (RT 18,87 мин) с получением соединения согласно **примеру 53** (11,8 мг, выход 37%). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер (RT 23,75 мин) с получением соединения согласно **примеру 54** (5,9 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

Пример 53: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,30 (s, 1H), 7,07 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,54 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,76-1,88 (m, 4H), 1,37-1,46 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

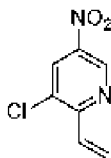
Пример 54: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,30 (s, 1H), 7,09 (ушир., 1H), 7,01 (s, 1H), 4,55 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J=1,05$ Гц, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,60-2,16 (m, 8H), 1,24-1,48 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ J2



Примеры 55 и 56: Отдельные энантиомеры, полученные из смеси, содержащей (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*S*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

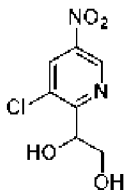
Стадия 1: 3-хлор-5-нитро-2-винилпиридин



В раствор 2-бром-3-хлор-5-нитропиридина (6,0 г, 25,2 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляли CsF (11,5 г, 75,6 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (5,8 г, 37,8 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,8 г, 2,5 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при 85°C. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50%

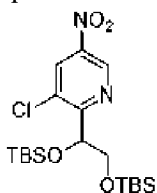
петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 3-хлор-5-нитро-2-винилпиридина (3,3 г, выход 51%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 185 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)этан-1,2-диол



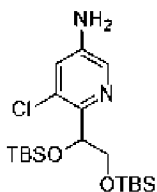
В раствор 3-хлор-5-нитро-2-винилпиридина (3,3 г, 17,8 ммоль) в *t*-BuOH (40 мл) и воде (10 мл) добавляли $K_2O_4Os \cdot 2H_2O$ (2,3 г, 6,2 ммоль) и 4-оксид 4-метилморфолина (4,2 г, 35,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Непосредственно очищали смесь путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)этан-1,2-диола (400 мг, выход 10%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 219 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 3-хлор-5-нитро-2-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)пиридин



В раствор 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)этан-1,2-диола (400 мг, 1,8 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли TBSOTf (1,4 г, 5,4 ммоль) и DIEA (820 мг, 6,3 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при 0°C. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (50 мл). Затем экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным $NaHCO_3$ (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 67% петролейного эфира и 33% этилацетата в качестве элюента с получением 3-хлор-5-нитро-2-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)пиридина (200 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 447 $[M+H]^+$.

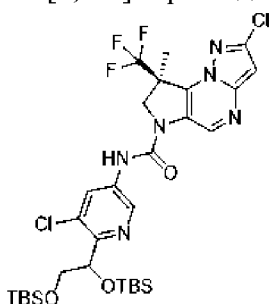
Стадия 4: 5-хлор-6-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)пиридин-3-амин



В раствор 3-хлор-5-нитро-2-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-

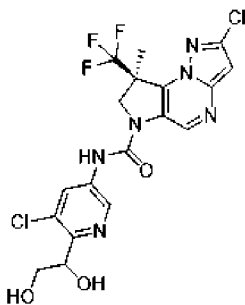
5-ил)пиридина (200 мг, 447,0 мкмоль) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли Fe (123 мг, 2,2 ммоль), NH_4Cl (95 мг, 1,7 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 80°C. Гасили реакцию, добавляя воду (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 67% петролейного эфира и 33% этилацетата в качестве элюента с получением 5-хлор-6-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)пиридин-3-амин (120 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: (8*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



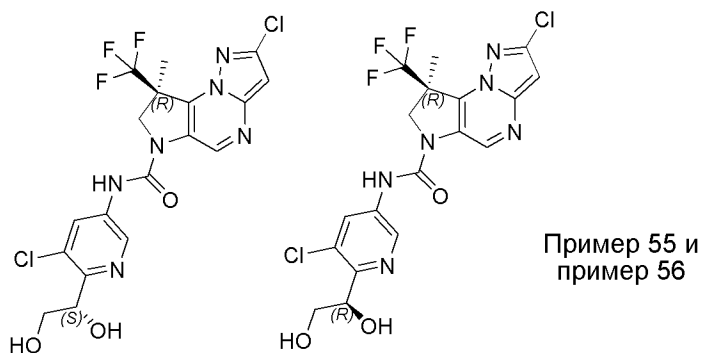
В смесь 3-хлор-5-нитро-2-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)пиридина (50 мг, 120,0 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли трифосген (48 мг, 72,2 мкмоль) и ТЭА (41 мг, 180,1 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (33 мг, 120,0 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (121 мг, 1,2 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (42 мг, 240,0 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 40°C. Разбавляли остаток водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% петролейного эфира и 80% этилацетата в качестве элюента с получением (8*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (50 мг, выход 53%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 719 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: (8*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В раствор (8*R*)-2-хлор-*N*-(5-хлор-6-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиримидин-6-карбоксамида (50 мг, 69,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли TBAF (2 мл, 2 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 4 часов при 25°C. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Разбавляли остаток водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным NH₄Cl (3х 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием этилацетата с получением 30 мг неочищенного продукта (чистота 90%). Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8*R*)-2-хлор-*N*-(5-хлор-6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиримидин-6-карбоксамида (20 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 491 [M+H]⁺.

Стадия 7: Разделение энантиомеров с получением (*R*)-2-хлор-*N*-(5-хлор-6-((*S*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиримидин-6-карбоксамида и (*R*)-2-хлор-*N*-(5-хлор-6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиримидин-6-карбоксамида.



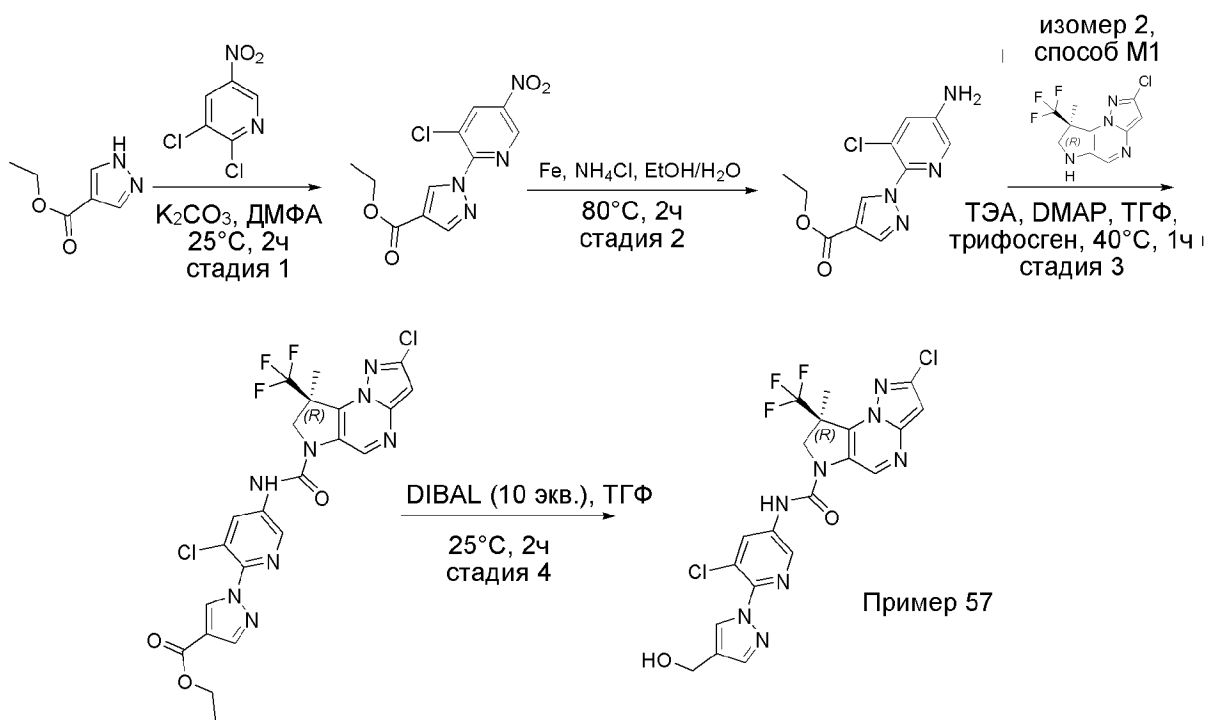
Подвергали 20 мг (8*R*)-2-хлор-*N*-(5-хлор-6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиримидин-6-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТБЭ (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ;

расход: 20 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В в течение 21 минуты; 220/254 нм; RT1: 12,1; RT2: 14,928; объем пробы: 1,5 мл; число циклов: 2). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 55** в виде белого твердого вещества (5,0 мг, выход 19%). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 56** в виде белого твердого вещества (4,5 мг, выход 18%). Энантиомеры соединений согласно **примерам 55 и 56** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1** на стадии 5.

Пример 55: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,69 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,17-5,19 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,81 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,27 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,63-3,73 (m, 2H), 1,98 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

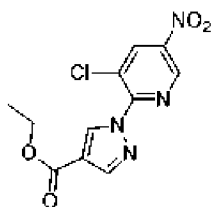
Пример 56: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,69 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,16-5,18 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,82 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,27 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,63-3,73 (m, 2H), 1,98 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Способ K2



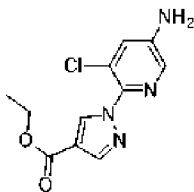
Пример 57: *(R)*-2-хлор-*N*-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: этил-1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



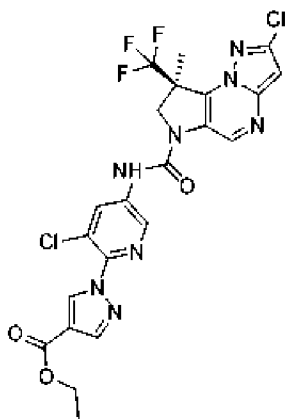
В перемешиваемую смесь этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (1,0 г, 7,1 ммоль) и 2,3-дихлор-5-нитропиридина (1,4 г, 7,1 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,9 г, 21,4 ммоль) при 25°C. Перемешивали смесь в течение 2 часов при 25°C. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (150 мл). Промывали полученный раствор водой (2х 100 мл) и соевым раствором (2х 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением этил-1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (1,4 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ : 9,26 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,35-4,42 (m, 2H), 1,41 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 297 $[M+H]^+$.

Стадия 2: этил-1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



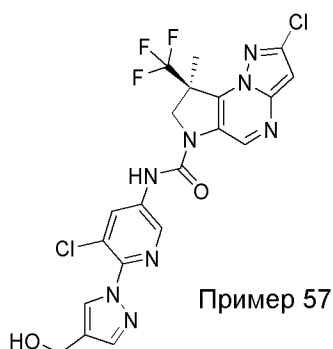
В перемешиваемую смесь этил-1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (500 мг, 1,7 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли Fe (282 мг, 5,1 ммоль) и NH_4Cl (459 мг, 8,4 ммоль) при 25°C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 80°C. После охлаждения до 25°C разбавляли реакционную смесь водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением этил-1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (410 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ : 8,35 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,29-4,35 (m, 2H), 3,86 (ушир.s, 2H), 1,25 (t, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 267 $[M+H]^+$.

Стадия 3: этил-(*R*)-1-(3-хлор-5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно способу **М1** (50 мг, 180,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (32 мг, 108,4 мкмоль) и ТЭА (27 мг, 271,1 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор этил-1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (96,40 мг, 361,47 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (44 мг, 361,5 мкмоль) и ТЭА (183 мг, 1,8 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 25% петролейного эфира и 75% этилацетата с получением этил-(*R*)-1-(3-хлор-5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (45 мг, выход 43%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 9,63 (ушир., 1Н), 9,34 (s, 1Н), 8,77 (s, 1Н), 8,69 (d, J=2,1 Гц, 1Н), 8,43 (d, J=2,4 Гц, 1Н), 8,14 (s, 1Н), 7,06 (s, 1Н), 4,83 (d, J=8,4 Гц, 1Н), 4,18-4,29 (m, 3Н), 1,97 (s, 3Н), 1,30-1,28 (m, 3Н). ЖХ-МС: m/z 569 [M+H]⁺.

Стадия 4: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

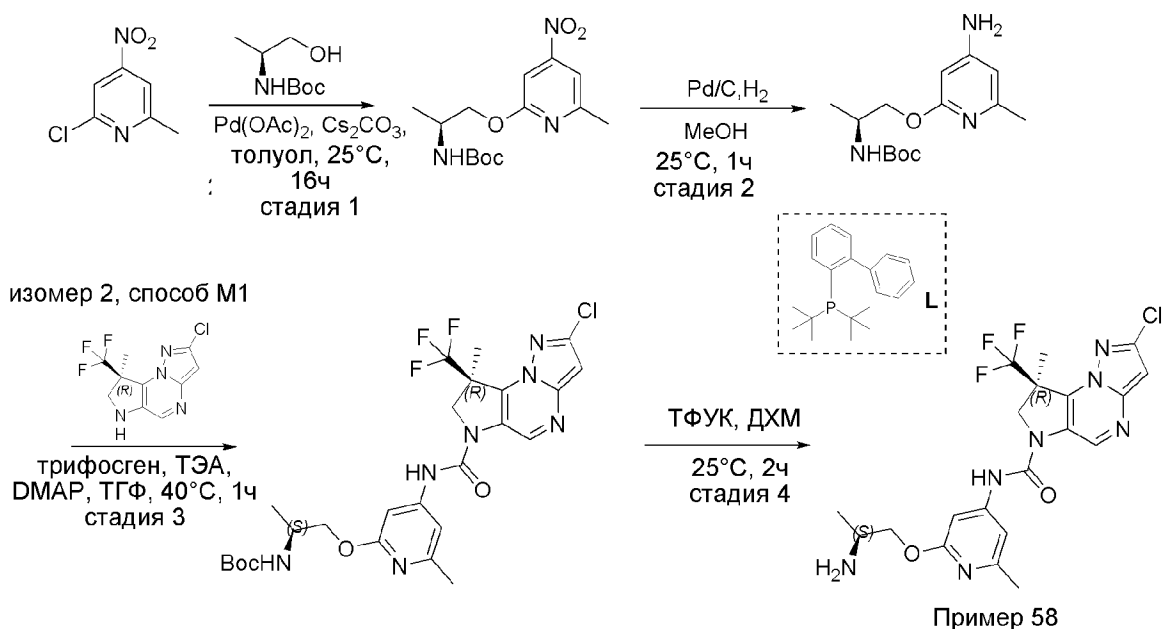


В перемешиваемую смесь этил-(*R*)-1-(3-хлор-5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (50 мг, 87,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (0,45 мл, 9,0 ммоль, 2 М в тетрагидрофуране) при 0°C. Перемешивали

реакционную смесь в течение 2 часов при 25°C. Выливали смесь в смесь лед/вода (30 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (5,3 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 57** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

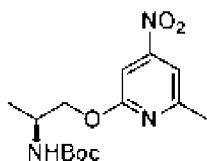
Пример 57: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,37 (s, 1H), 8,60-8,62 (m, 1H), 8,38-8,43 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 4,79 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,26 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 527 [M+H]⁺.

Способ L2



Пример 58: (*R*)-N-(2-((*S*)-2-аминопропокси)-6-метилпиридин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

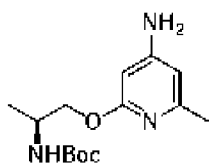
Стадия 1: *трет*-бутил-(*S*)-(1-((6-метил-4-нитропиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



В перемешиваемую смесь 2-хлор-6-метил-4-нитропиридина (5 г, 29,0 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли *трет*-бутил-(*S*)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат (10,2 г, 58,0 ммоль), Pd(OAc)₂ (1,3 г, 5,8 ммоль), [1,1'-бифенил]-2-илди-трет-бутилфосфан (2,2 г, 7,2

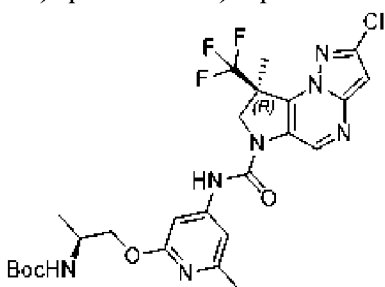
ммоль) и Cs_2CO_3 (18,9 г, 57,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 85% петролейного эфира и 15% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-(*S*)-(1-((6-метил-4-нитропиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (4,6 г, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,58 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,10-4,23 (m, 2H), 3,81-3,91 (m, 1H), 2,52 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,11 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *трет*-бутил-(*S*)-(1-((4-амино-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*S*)-(1-((6-метил-4-нитропиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (1 г, 3,2 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли Pd/C (171 мг, 10%). Перемешивали реакционную смесь при 25°C под давлением в одну атмосферу водорода в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-(*S*)-(1-((4-амино-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (700 мг, выход 75%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 6,88 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,01 (d, $J=3$ Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,62 (d, $J=3$ Гц, 1H), 3,91-3,95 (m, 2H), 3,67-3,82 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, $J=6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

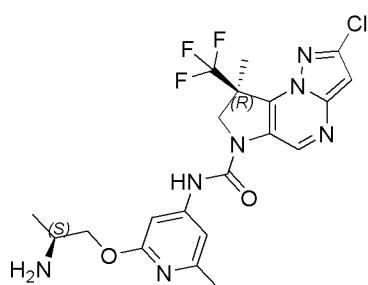
Стадия 3: *трет*-бутил-((*S*)-1-((4-((*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*S*)-(1-((4-амино-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (62 мг, 216,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (26 мг, 86,8 мкмоль) и ТЭА (22 мг, 21,8 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 28°C, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (40 мг, 145,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (36 мг, 290,9 мкмоль) и ТЭА

(147 мг, 1,5 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-((*S*)-1-((4-((*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (50 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 584 $[M+H]^+$

Стадия 4: (*R*)-N-(2-((*S*)-2-аминопропокси)-6-метилпиридин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

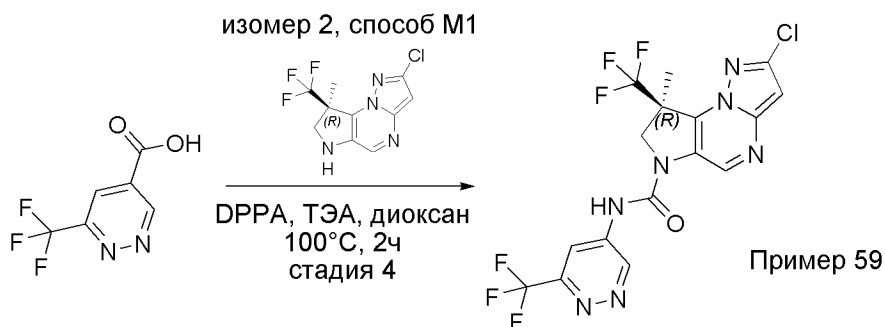
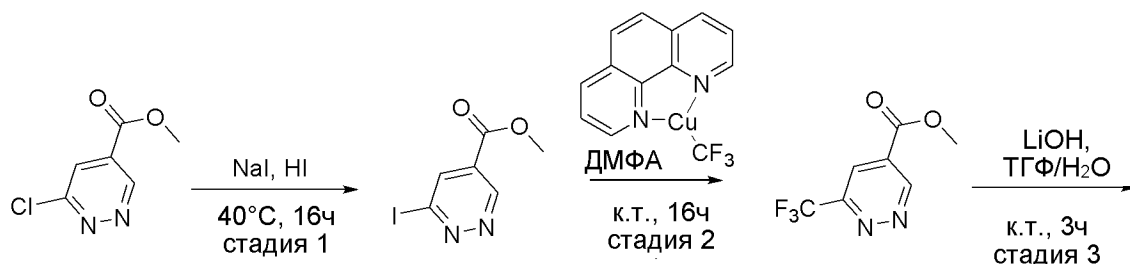


Пример 58

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-((*S*)-1-((4-((*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (40 мг, 68,6 мкмоль) в дихлорметане (4,8 мл) добавляли ТФУК (1,2 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-N-(2-((*S*)-2-аминопропокси)-6-метилпиридин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (12,5 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. Эпимер соединения согласно **примеру 58** ((*S*)-N-(2-((*S*)-2-аминопропокси)-6-метилпиридин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид) можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

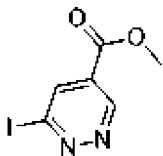
Пример 58: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,32 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,82-4,85 (m, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 3,94-3,96 (m, 2H), 3,10-3,12 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,04 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 484 $[M+H]^+$.

Способ М2



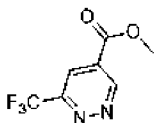
Пример 59: **(R)-11-хлор-3-метил-3-(трифторметил)-N-[6-(трифторметил)пиридазин-4-ил]-1,5,8,12-тетразатрицикло[7.3.0.0^{2,6}.0^{4,5}]додека-2(6),7,9,11-тетраен-5-карбоксамид**

Стадия 1: метил-6-йодпиридазин-4-карбоксилат



В перемешиваемый раствор метил-6-хлорпиридазин-4-карбоксилата (3,0 г, 17,4 ммоль) в йодоводородной кислоте (30 мл, 57%) добавляли NaI (3,4 г, 23,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры. Доводили pH до 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 150 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным раствором NH₄Cl (150 мл), соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением метил-6-йодпиридазин-4-карбоксилата (2,5 г, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ: 9,61 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,39 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 265 [M+H]⁺.

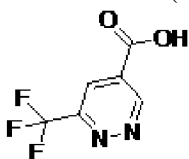
Стадия 2: метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилат



В перемешиваемый раствор метил-6-йодпиридазин-4-карбоксилата (200 мг, 758 мкмоль) в N, N-диметилформамиде (4 мл) добавляли (1,10-фенантролин)-

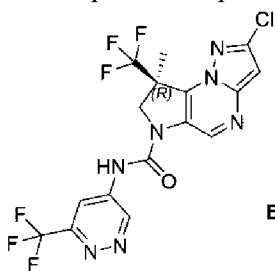
(трифторметил)медь (308 мг, 985 мкмоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) в атмосфере азота. Перемешивали полученный раствор в течение 16 часов при 25°C (без доступа света). Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (50 мл) и фильтровали через целит. Промывали органический слой водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата с получением метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (60 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ : 9,87 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (70 мг, 340 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (20 мг, 849 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь. Разбавляли остаток водой (20 мл). Доводили pH до 2 при помощи HCl (6 н.). Экстрагировали смесь этилацетатом (3x 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (35 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ : 9,95 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=1,8$ Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-N-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиримидин-6-карбоксамид



Example 59

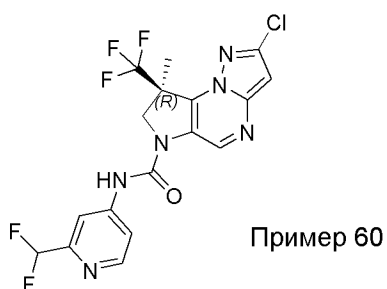
Пример 59

В перемешиваемый раствор 6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (12 мг, 62 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли DPPA (21 мг, 75 мкмоль) и ТЭА (32 мг, 312 мкмоль). Перемешивали раствор при 25°C в течение 30 минут. Добавляли **изомер 2 согласно способу М1** (10 мг, 37 мкмоль) и перемешивали смесь в течение 2 часов при 100°C. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Гасили реакцию водой (10 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали полученный неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-

N-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (7,1 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 59** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

Пример 59: ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ : 9,58 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,86-4,92 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 2,07 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

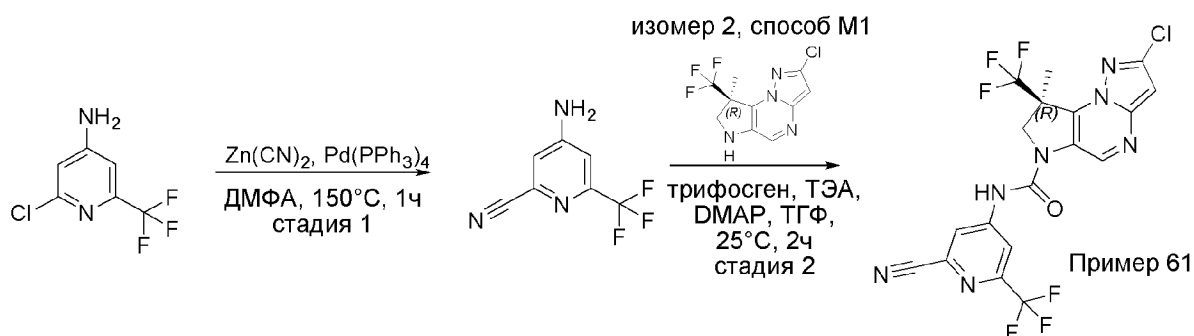
Пример 60: (*R*)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 **способа M1** с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амина и **изомера 2** согласно способу **M1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 60** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

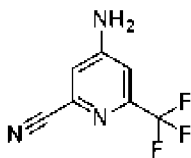
Пример 60: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 9,41 (s, 1H), 8,59 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 6,80-6,49 (m, 3H), 4,57 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,08 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ N2



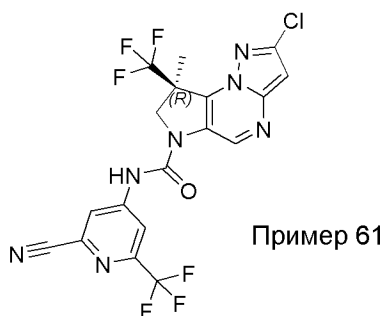
Пример 61: (*R*)-2-хлор-N-(2-циано-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

Стадия 1: 4-амино-6-(трифторметил)пиколинитрил



В перемешиваемый раствор 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-амин (250 мг, 1,3 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (149 мг, 1,3 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (73 мг, 63,6 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 150°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Гасили реакцию водой (10 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% петролейного эфира и 80% этилацетата в качестве элюента с получением 4-амино-6-(трифторметил)пиколинонитрила (170 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,21 (ушир., 2H), 7,14 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=2,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

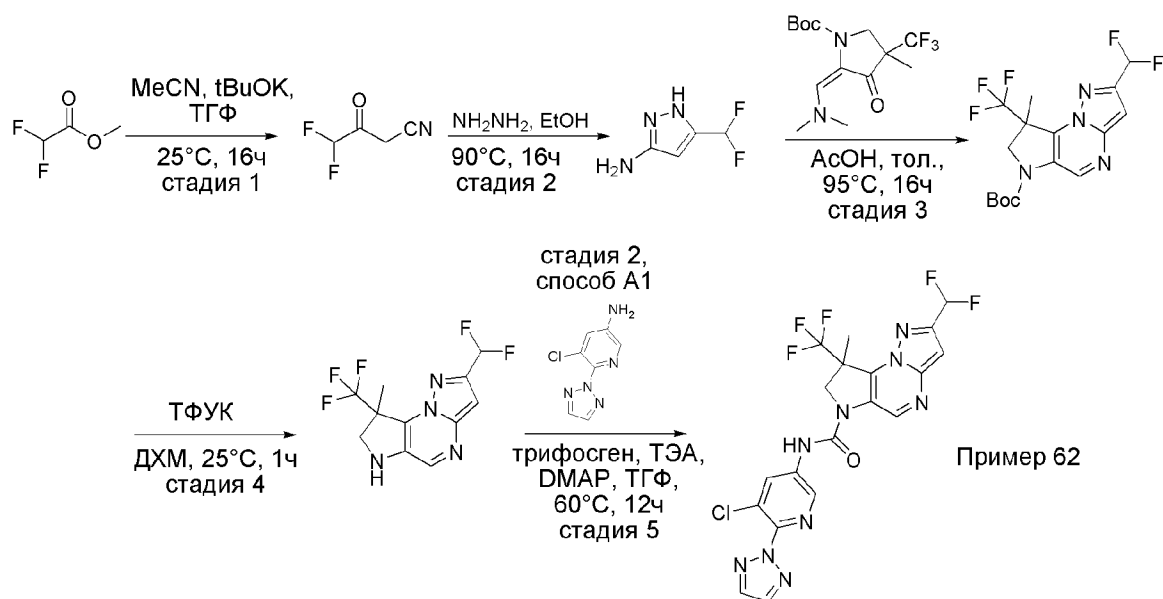
Стадия 2: (R)-2-хлор-N-(2-циано-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу M1** (20 мг, 72,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (13 мг, 43,4 мкмоль) и ТЭА (11 мг, 108,4 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 4-амино-6-(трифторметил)пиколинонитрила (27 мг, 144,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 144,6 мкмоль) и ТЭА (73 мг, 723,0 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(2-циано-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (5,2 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 61** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

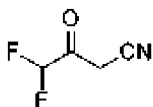
Пример 61: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,12 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,39 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,86 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ О2



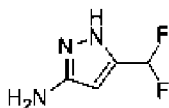
Пример 62: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(дифторметил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирроло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 4,4-дифтор-3-оксобутаннитрил



В перемешиваемый раствор метил-2,2-дифторацетата (5,0 г, 45,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли *t*-BuOK (10,2 г, 90,9 ммоль) и ацетонитрил (1,8 г, 45,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (500 мл). Экстрагировали полученный раствор диэтиловым эфиром (3x 300 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 4,4-дифтор-3-оксобутаннитрил (2,5 г, выход 45%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 120 $[M+H]^+$.

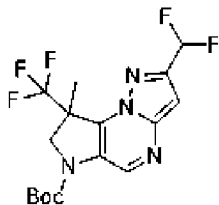
Стадия 2: 5-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин



В перемешиваемый раствор 4,4-дифтор-3-оксобутаннитрила (2,5 г, 21,0 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли моногидрат гидразина (21 г, 42,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Гасили реакцию, добавляя воду (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата

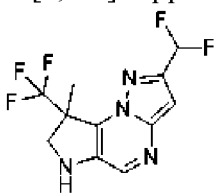
в качестве элюента с получением 5-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин (700 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 11,9 (s, 1H), 6,62 (t, $J=56,0$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,90 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 134 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: *трет*-бутил-2-(дифторметил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В 100 мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)-метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (стадия 8 **способа К1**; 484 мг, 1,5 ммоль), 5-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин (200 мг, 1,5 ммоль), толуол (10 мл) и уксусную кислоту (1 мл). Перемешивали смесь в течение 15 часов при 95°C. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 30 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-2-(дифторметил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (120 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 8,35 (s, 1H), 6,91 (t, $J=56,0$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,03 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,62 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,90 (s, 9H), 1,44 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

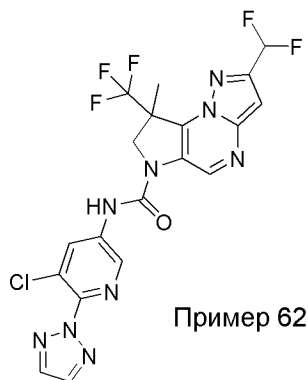
Стадия 4: 2-(дифторметил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В 30 мл пробирку помещали *трет*-бутил-2-(дифторметил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат (120 мг, 306,2 мкмоль), дихлорметан (6 мл) и ТФУК (2 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 25°C. Концентрировали смесь в вакууме. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл). Экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3x 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением 2-(дифторметил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (80 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 8,35 (s, 1H),

6,91 (t, J=56,0 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,62 (d, J=11,4 Гц, 1H), 1,44 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 293 [M+H]⁺.

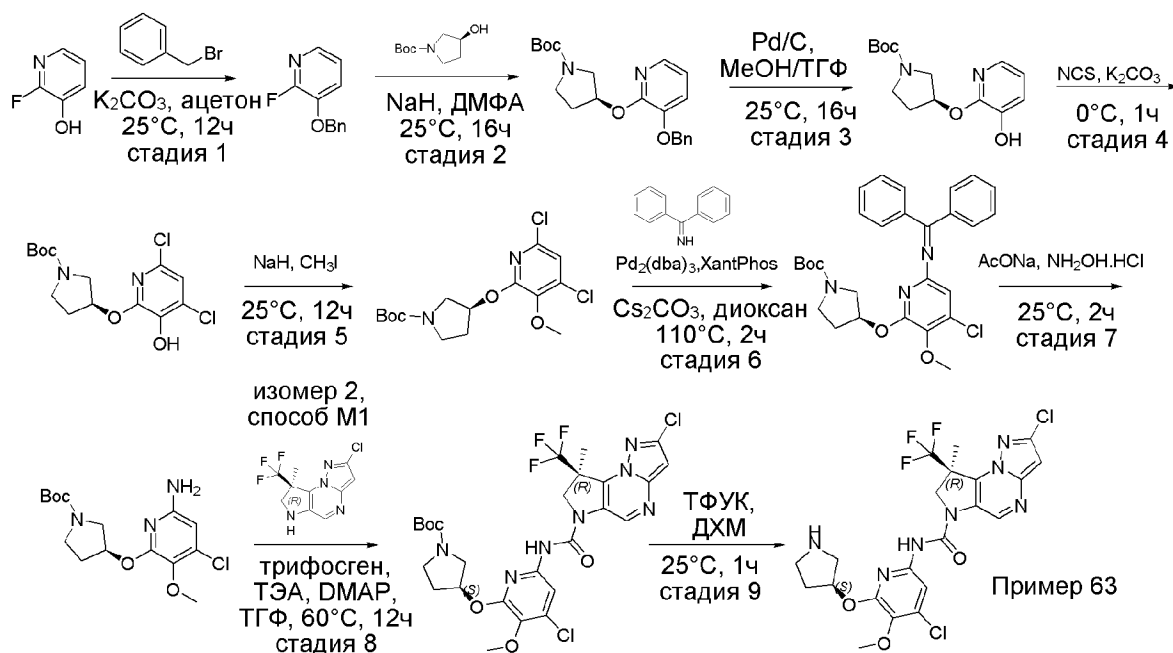
Стадия 5: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(дифторметил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (19 мг, 95,4 мкмоль) и трифосгена (14 мг, 47,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) по каплям добавляли ТЭА (12 мг, 119,3 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 2-(дифторметил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (18 мг, 79,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (19 мг, 159,1 мкмоль) и ТЭА (81 мг, 795,2 мкмоль). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 40°C. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 91% дихлорметана и 9% метанола в качестве элюента с получением неочищенного продукта (35 мг). Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(дифторметил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (6,0 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества.

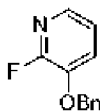
Пример 62: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ: 9,47 (s, 1H), 8,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (t, J=54,8 Гц, 1H), 4,87 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,27 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 514 [M+H]⁺.

Способ P2



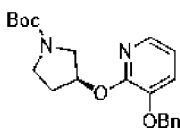
Пример 63: *(R)*-2-хлор-N-(4-хлор-5-метокси-6-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-(бензилокси)-2-фторпиридин



В 250 мл круглодонную колбу помещали ацетон (100 мл) и 2-фторпиридин-3-ол (10,0 г, 88,4 ммоль). В раствор добавляли (бромметил)бензол (22,7 г, 132,6 ммоль) и K_2CO_3 (24,4 г, 176,9 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 12 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (300 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 200 мл). Концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата с получением 3-(бензилокси)-2-фторпиридина (15,0 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ : 7,77-7,79 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 5,18 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 204 $[M+H]^+$.

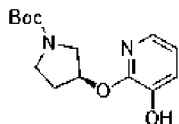
Стадия 2: *трет*-бутил-(*S*)-3-((3-(бензилокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*S*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (4,1 г, 21,7 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) по частям добавляли NaH (1,1 г, 29,5

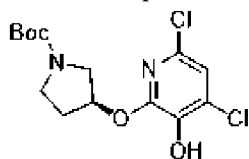
ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 часа и добавляли 3-(бензилокси)-2-фторпиридин (4,0 г, 19,7 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 150 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-(*S*)-3-((3-(бензилокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (7,0 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,70 (dd, *J*=5,0, 1,5 Гц, 1H), 7,43-7,25 (m, 6H), 6,89 (dd, *J*=7,8, 5,0 Гц, 1H), 5,44-5,53 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,58-3,62 (m, 1H), 3,33-3,47 (m, 3H), 2,00-2,22 (m, 2H), 1,37 (d, *J*=5,3 Гц, 9H). ЖХ-МС: *m/z* 371 [M+H]⁺

Стадия 3: *трет*-бутил-(*S*)-3-((3-гидроксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



В 500 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(*S*)-3-((3-(бензилокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (18,0 г, 48,6 ммоль), тетрагидрофуран (140 мл), метанол (140 мл) и Pd/C (1,8 г, 10%). Вакуумировали колбу и продували азотом, затем продували водородом. Перемешивали смесь в течение 16 часов при 25°C в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. В результате получали неочищенный *трет*-бутил-(*S*)-3-((3-гидроксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (10,0 г, выход 72%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 7,56 (dd, *J*=4,9, 1,6 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,79 (dd, *J*=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 3,57-3,60 (m, 1H), 3,30-3,46 (m, 3H), 2,01-2,15 (m, 2H), 1,37 (d, *J*=8,2 Гц, 9H). ЖХ-МС: *m/z* 281 [M+H]⁺

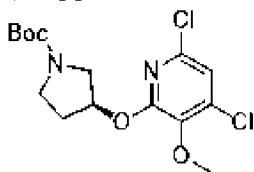
Стадия 4: *трет*-бутил-(*S*)-3-((4,6-дихлор-3-гидроксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь *трет*-бутил-(*S*)-3-((3-гидроксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (6,0 г, 19,1 ммоль) в воде (10 мл) и тетрагидрофуране (18 мл) добавляли K₂CO₃ (13,2 г, 95,3 ммоль) и 1-хлорпирролидин-2,5-дион (12,7 г, 95,3 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл). Доводили pH до 6-7 при помощи HCl (2 н.). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*S*)-3-((4,6-дихлор-3-гидроксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (3,0 г,

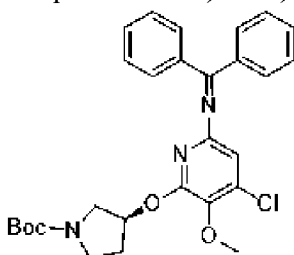
неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 349 $[M+H]^+$

Стадия 5: *трет*-бутил-(*S*)-3-((4,6-дихлор-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



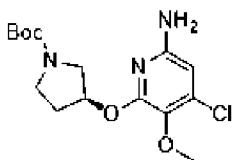
В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*S*)-3-((4,6-дихлор-3-гидроксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,7 ммоль) в N, N-диметилформамиде (40 мл) по частям добавляли NaH (0,4 г, 11,5 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. В смесь добавляли MeI (1,6 г, 11,5 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 25°C и перемешивали в течение 12 часов. Выливали смесь в смесь лед/вода (80 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-(*S*)-3-((4,6-дихлор-3-метоксипиридин-2-ил)окси)-пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 363 $[M+H]^+$.

Стадия 6: *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-хлор-6-((дифенилметилден)амино)-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



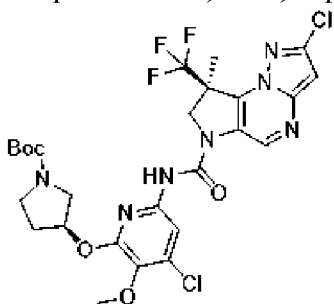
В 40 мл пробирку помещали *трет*-бутил-(*S*)-3-((4,6-дихлор-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (0,4 г, 1,1 ммоль), дифенилметанимин (0,2 г, 1,1 ммоль) и диоксан (20 мл), добавляли Xantphos (0,2 г, 330,4 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,2 г, 220,2 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,1 г, 3,3 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 2 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-хлор-6-((дифенилметилден)амино)-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (0,4 г, выход 78,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 508 $[M+H]^+$

Стадия 7: *трет*-бутил-(*S*)-3-((6-амино-4-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)окси)-пирролидин-1-карбоксилат



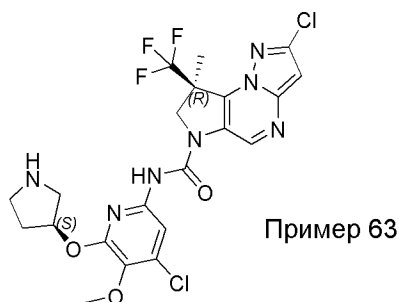
В 100 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-хлор-6-((дифенилметил)амино)-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (0,4 г, 826,8 мкмоль), гидрохлорид гидроксиламина (0,1 г, 1,7 ммоль), ацетат натрия (0,3 г, 2,1 ммоль) и метанол (20 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 25°C. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-(*S*)-3-((6-амино-4-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (0,3 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 344 $[M+H]^+$.

Стадия 8: *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-хлор-6-((*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (10 мг, 36,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (6 мг, 21,7 мкмоль) и ТЭА (6 мг, 54,2 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор *трет*-бутил-(*S*)-3-((6-амино-4-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (15 мг, 43,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (9 мг, 72,3 мкмоль) и ТЭА (37 мг, 361,5 мкмоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 12 часов. Выливали смесь в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x 10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 60% дихлорметана и 40% метанола в качестве элюента с получением *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-хлор-6-((*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (20 мг, выход 42%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 646 $[M+H]^+$.

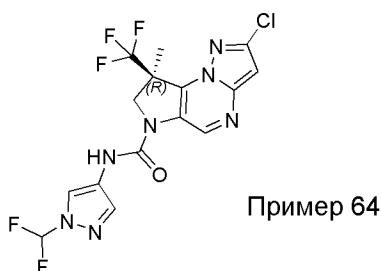
Стадия 9: (*R*)-2-хлор-N-(4-хлор-5-метокси-6-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-хлор-6-((*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-3-метоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (20 мг, 30,9 мкмоль) в дихлорметане (9 мл) добавляли ТФУК (1,9 г, 1,3 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(4-хлор-5-метокси-6-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (6 мг, выход 14,15%) в виде белого твердого вещества. Эпимер соединения согласно **примеру 63** (((*S*)-2-хлор-N-(4-хлор-5-метокси-6-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид) можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу М1.

Пример 63: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,93 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,92-3,07 (m, 4H), 2,06-2,17 (m, 2H), 1,93 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 64: (*R*)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

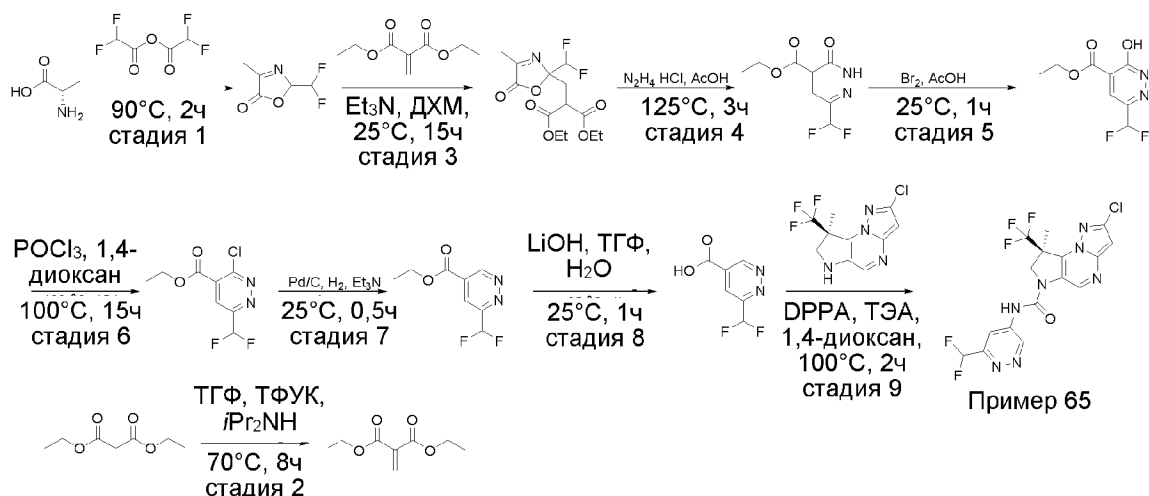


Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 **способа М1** с использованием 1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-амин и **изомера 2** согласно способу М1. Энантиомер соединения согласно **примеру 64** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу М1.

Пример 64: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,46 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (t, $J=58,8$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,70 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=11,4$ Гц,

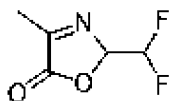
1H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 436 [M+H]⁺

Способ Q2



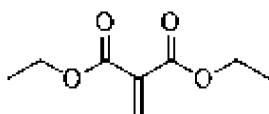
Пример 65: (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-(дифторметил)-4-метилоксазол-5(2H)-он



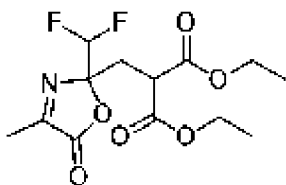
К L-аланину (12,5 г, 140,4 ммоль) медленно добавляли ангидрид 2,2-дифторуксусной кислоты (62,5 г, 359,2 ммоль) в течение 10 минут при 0°C. После дополнительного перемешивания в течение 0,5 часа перемешивали прозрачную смесь в течение 2 часов при 90°C. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток дихлорметаном (200 мл) и доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (2×500 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(дифторметил)-4-метилоксазол-5(2H)-она (7,1 г, неочищенный) в виде черного маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 5,80-6,09 (m, 2H), 2,35 (d, J=2,3 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 150 [M+H]⁺.

Стадия 2: диэтил-2-метиленмалонат



В высушенную пламенем 500 мл круглодонную колбу помещали сухой тетрагидрофуран (150 мл), диизопропиламин (10,1 г, 99,9 ммоль), ТФУК (12,5 г, 109,9

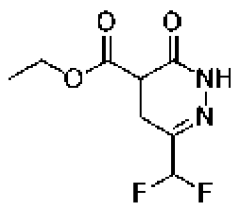
ммоль), диэтилмалонат (16,0 г, 99,9 ммоль) и параформальдегид (6,0 г, 199,8 ммоль). Присоединяли обратный холодильник и перемешивали суспензию в течение 2 часов при 70°C. Добавляли вторую порцию параформальдегида (6,0 г, 199,8 ммоль) при 70°C для взаимодействия в течение еще 6 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Растворяли неочищенную смесь в диэтиловом эфире (80 мл). Отфильтровывали твердое вещество. Промывали фильтрат 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты (2×80 мл). Объединяли водные слои и экстрагировали диэтиловым эфиром (80 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением диэтил-2-метиленпропандиоата (19 г, неочищенный) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 6,52 (s, 2H), 4,14-4,30 (m, 4H), 1,18-1,34 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 173 [M+H]⁺.



Стадия 3: диэтил-2-((2-(дифторметил)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидрооксазол-2-ил)метил)малонат

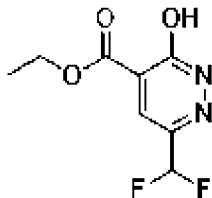
В перемешиваемый раствор 2-(дифторметил)-4-метилоксазол-5(2H)-она (7,1 г, неочищенный) в дихлорметане (70 мл) добавляли диэтил-2-метиленпропандиоат (9,8 г, 57,2 ммоль) и ТЭА (7,2 г, 71,5 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 15 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (80 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×80 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением диэтил-2-((2-(дифторметил)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидрооксазол-2-ил)метил)малоната (12,4 г, неочищенный) в виде черного маслянистого вещества. Использовали неочищенное вещество на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 322 [M+H]⁺.

Стадия 4: этил-6-(дифторметил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



В перемешиваемый раствор диэтил-2-((2-(дифторметил)-4-метил-5-оксо-2,5-дигидрооксазол-2-ил)метил)малоната (12,4 г, неочищенный) в уксусной кислоте (150 мл) добавляли гидрохлорид гидразина (13,8 г, 201,8 ммоль) при 23°C. Перемешивали реакционную смесь при 125°C в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (200 мл) и доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×300 мл).

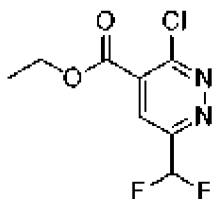
Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 65% петролейного эфира и 35% этилацетата в качестве элюента с получением этил-6-(дифторметил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата (2,9 г, выход 9%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 8,89-8,96 (m, 1H), 5,96-6,32 (m, 1H), 4,25-4,34 (m, 2H), 3,58 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,48-2,95 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия 5: этил-6-(дифторметил)-3-гидроксипиридазин-4-карбоксилат

В перемешиваемый раствор этил-6-(дифторметил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата (2,9 г, 13,2 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) добавляли раствор брома (2,1 г, 13,2 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (100 мл) и доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×200 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением этил-6-(дифторметил)-3-гидроксипиридазин-4-карбоксилата (1,6 г, выход 34%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,78-7,04 (m, 1H), 4,27 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,27 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

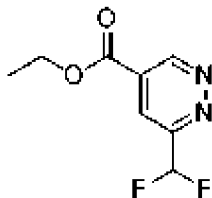
Стадия 6: этил-3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоксилат



В перемешиваемый раствор этил-6-(дифторметил)-3-гидроксипиридазин-4-карбоксилата (1,6 г, 7,3 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (11,3 г, 73,3 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 15 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (100 мл) и доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×200 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 84% петролейного эфира и

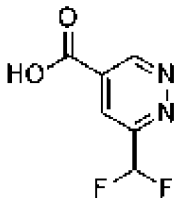
16% этилацетата в качестве элюента с получением этил-3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (1,4 г, выход 82%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,42 (s, 1H), 7,20-7,56 (m, 1H), 4,42 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: этил-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоксилат



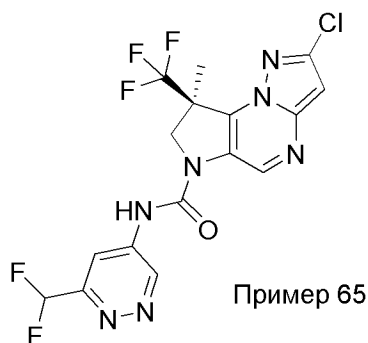
В перемешиваемый раствор этил-3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (600 мг, 2,5 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли ТЭА (0,6 мл) и Pd/C (120 мг, 10%) при 23°C. Перемешивали реакционную смесь при 23°C в атмосфере водорода (под давлением из баллона) в течение 0,5 часа. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением этил-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (230 мг, выход 44%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,75 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23-7,59 (m, 1H), 4,43 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,38 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор этил-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (230 мг, 1,1 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (6 мл) и воды (1,5 мл) добавляли гидроксид лития (81,7 мг, 3,4 ммоль) при 0°C. Постепенно нагревали реакционную смесь до 23°C и перемешивали в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении, затем разбавляли водой (30 мл). Доводили pH до 2-3 при помощи HCl (1 н.) и экстрагировали этилацетатом (3×35 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Промывали полученное твердое вещество н-пентаном (20 мл) с получением 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (160 мг, выход 74%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,68 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,23-7,50 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 175 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

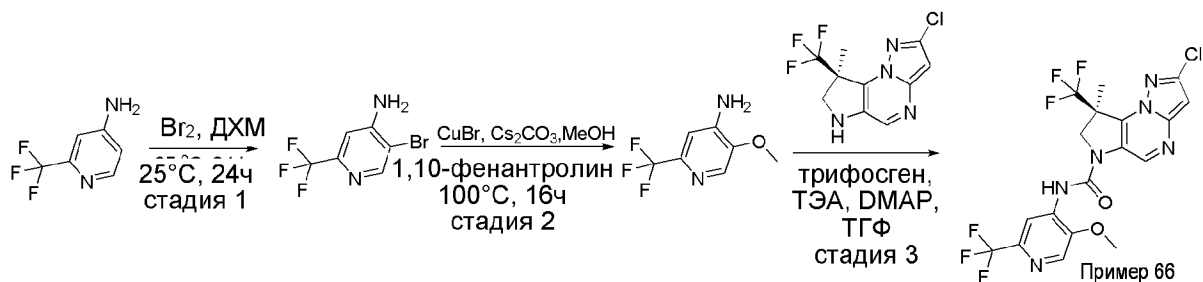
Стадия 9: (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид.



В перемешиваемый раствор 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 344,8 мкмоль) в диоксане (8 мл) добавляли **изомер 2 согласно способу M1** (95,2 мг, 344,8 мкмоль), ТЭА (174,1 мг, 1,7 ммоль) и DPPA (106,3 мг, 413,8 мкмоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 110 мг неочищенного продукта. Очищали полученный неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (31,8 мг, выход 20,6%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 65** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

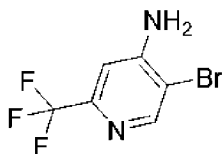
Пример 65: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,93 (s, 1H), 9,51 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,21 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,07-7,40 (m, 2H), 4,88 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ R2



Пример 66: (R)-2-хлор-N-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

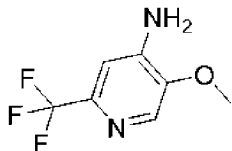
Стадия 1: 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амин



В раствор 2-(трифторметил)пиридин-4-амин (3,0 г, 18,5 ммоль) в дихлорметане (50

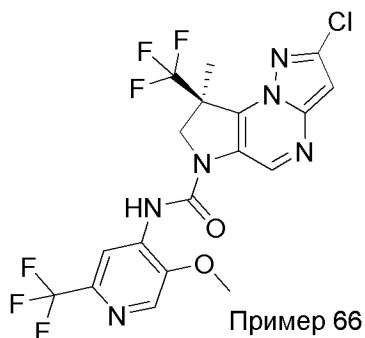
мл) по каплям добавляли раствор брома (3,0 г, 18,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 24 часов. Промывали органический раствор насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл), водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амин (4,0 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,40 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,88 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-амин



В смесь 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амин (200 мг, 829,8 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли бромид меди (I) (71,4 мг, 497,9 мкмоль), Cs_2CO_3 (541 мг, 1,7 ммоль) и 1,10-фенантролин (45 мг, 248,9 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 16 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением 5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-амин (60 мг, выход 37%) в виде розового твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,99 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



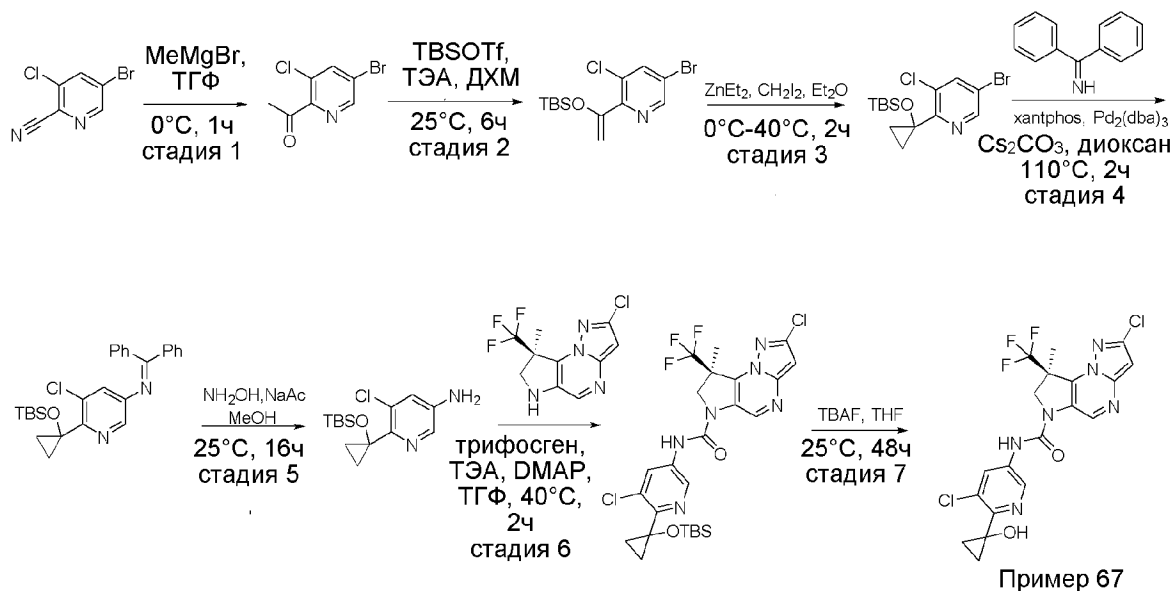
Пример 66

В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу M1** (20 мг, 72,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (13 мг, 43,4 мкмоль) и ТЭА (11 мг, 108,4 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-амин (25 мг, 130,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 144,6 мкмоль) и ТЭА (73 мг, 723,0 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (20,4 мг, выход 57%) в виде

белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 66** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1**.

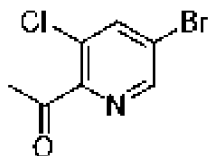
Пример 66: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,31 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,96 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ S2



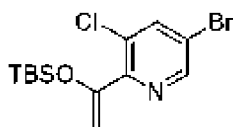
Пример 67: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-гидроксициклопропил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)этан-1-он



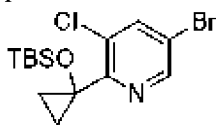
В перемешиваемый раствор 5-бром-3-хлорпиридин-2-карбонитрила (15,0 г, 68,9 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (34,8 мл, 308,4 ммоль, 1М в тетрагидрофуране) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (200 мл) при 0°C. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)этан-1-она (6 г, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,59 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,66 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-бром-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)винил)-3-хлорпиридин



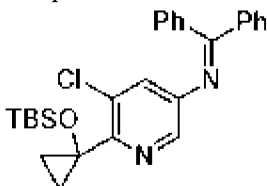
В перемешиваемый раствор 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)этан-1-она (2,0 г, 8,4 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли ТЭА (2,5 г, 25,3 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (2,9 г, 10,9 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 6 часов. Разбавляли полученную смесь водой (100 мл). Экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением 5-бром-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)винил)-3-хлорпиридина (2,5 г, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 8,52 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,82 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,17 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-бром-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-3-хлорпиридин



В перемешиваемый раствор 5-бром-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)винил)-3-хлорпиридина (1,0 г, 2,8 ммоль) и диэтилцинк (8,5 мл, 8,6 ммоль, 1 М в гексане) в диэтиловом эфире (16 мл) по каплям добавляли раствор диодметана (2,4 г, 8,9 ммоль) в диэтиловом эфире (16 мл) при 0°C в течение 1 часа. Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя метанол (50 мл). Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением 5-бром-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-3-хлорпиридина (280 мг, выход 27%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,47 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 1,11-1,14 (m, 4H), 0,78 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

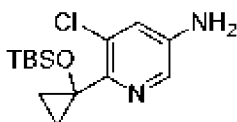
Стадия 4: N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимин



В перемешиваемый раствор 5-бром-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-3-хлорпиридина (300 мг, 826,9 мкмоль) и дифенилметанимина (80 мг, 992,3 мкмоль) в диоксане (4 мл) добавляли Xantphos (143 мг, 248,0 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95 мг, 165,4 мкмоль) и Cs_2CO_3 (808 мг, 2,4 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь

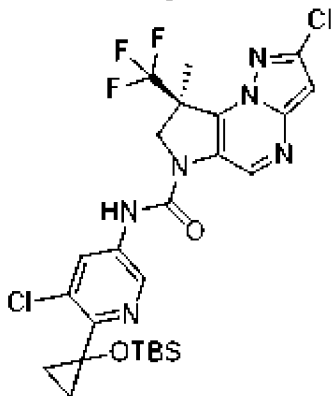
при 110°C в течение 2 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина (170 мг, выход 44%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,72-7,83 (m, 4H), 7,38-7,54 (m, 5H), 7,06-7,14 (m, 3H), 1,01-1,07 (m, 4H), 0,77 (s, 9H), 0,21 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 463 [M+H]⁺.

Стадия 5: 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-хлорпиридин-3-амин



В 50 мл круглодонную колбу помещали N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимин (200 мг, 431,8 мкмоль), гидрохлорид гидроксиламина (60 мг, 863,4 мкмоль), ацетат натрия (141 мг, 1,7 ммоль) и метанол (10 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-хлорпиридин-3-амин (70 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,92 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 1,03-1,11 (m, 4H), 0,78 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 299 [M+H]⁺.

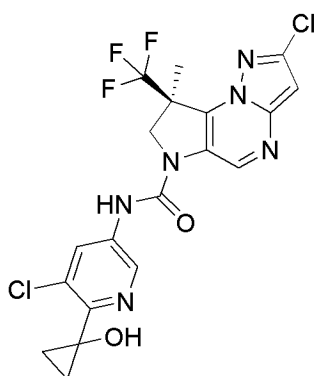
Стадия 6: (R)-N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу M1** (17 мг, 61,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (10 мг, 36,8 мкмоль) и ТЭА (9 мг, 92,1 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-хлорпиридин-3-амин (18 мг, 61,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (15 мг, 122,9 мкмоль)

и ТЭА (62 мг, 614,5 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Выливали смесь в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюента с получением (R)-N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (16 мг, выход 43%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,59 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,79 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,00-1,06 (m, 2H), 0,80-0,86 (m, 2H), 0,74 (s, 9H), 0,15 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 601 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 7: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-гидроксициклопропил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

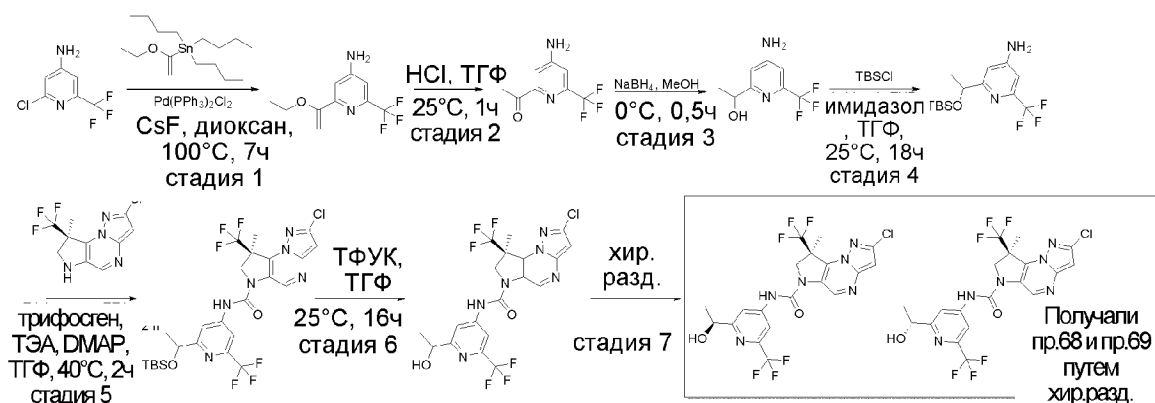


Пример 67

В перемешиваемый раствор (R)-N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклопропил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (10 мг, 16,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли TBAF (166 мкл, 166 мкмоль, 1 М в тетрагидрофуране) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 48 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием этилацетата в качестве элюента с получением неочищенного продукта (20 мг). Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-гидроксициклопропил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (1,9 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 67** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу М1.

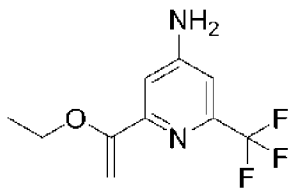
Пример 67: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,58 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,81 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 0,96-1,02 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Способ Т2



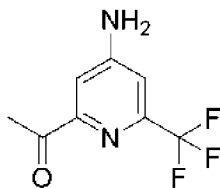
Примеры 68 и 69: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-2-хлор-N-(2-((S)-1-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (R)-2-хлор-N-(2-((R)-1-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-(1-этоксивинил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амин



В смесь 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (1 г, 5,1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (2,2 г, 6,1 ммоль), CsF (1,7 г, 11,2 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (178 мг, 254,4 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 7 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением 2-(1-этоксивинил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (0,8 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 233 [M+H]⁺.

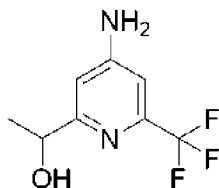
Стадия 2: 1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-он



В раствор 2-(1-этоксивинил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (700 мг, 3,0 ммоль)

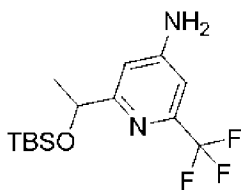
в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли HCl (водн.) (7, мл, 1 М) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Доводили pH до 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенный органический раствор соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-она (600 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 7,37 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,70 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 205 [M+H]⁺.

Стадия 3: 1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-ол



В раствор 1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-она (600 мг, 2,9 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли тетрагидроборат натрия (133 мг, 3,5 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3 x 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата с получением 1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-ола (450 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ: 6,87 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,80 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,71 (q, J=6,6 Гц, 1H), 1,40 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 207 [M+H]⁺.

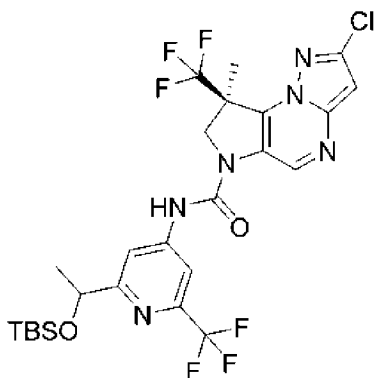
Стадия 4: 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амин



В раствор 1-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-ола (450 мг, 2,2 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли имидазол (446 мг, 6,5 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (395 мг, 2,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 18 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амин (500 мг, выход 71%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 6,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,58 (s, 2H), 4,71 (q, J=6,4 Гц, 1H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

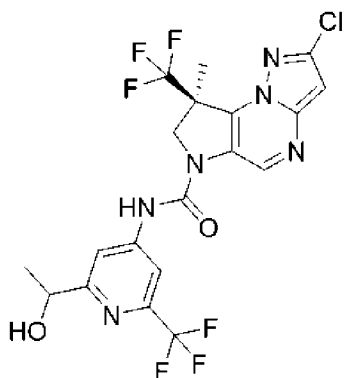
ЖХ-МС: m/z 321 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (8R)-N-(2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-(трифторметил)пиридин-4-амин (139 мг, 433,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трифосген (64 мг, 216,9 мкмоль) и ТЭА (55 мг, 542,2 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 2 часов, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (100 мг, 361,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (88 мг, 722,9 мкмоль) и ТЭА (366 мг, 3,6 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-N-(2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (145 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 623 $[M+H]^+$.

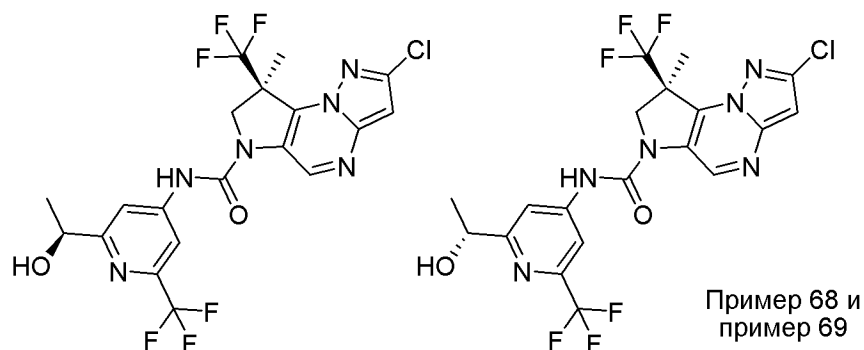
Стадия 6: (8R)-2-хлор-N-(2-(1-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В смесь (8R)-N-(2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (140 мг, 222,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) добавляли ТФУК (2,0 мл). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16

часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-N-(2-(1-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (80 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 9,37 (s, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 6,78-6,77 (m, 1H), 4,90-4,82 (m, 2H), 4,21 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,48 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: Разделение энантиомеров с получением (R)-2-хлор-N-(2-((S)-1-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(2-((R)-1-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



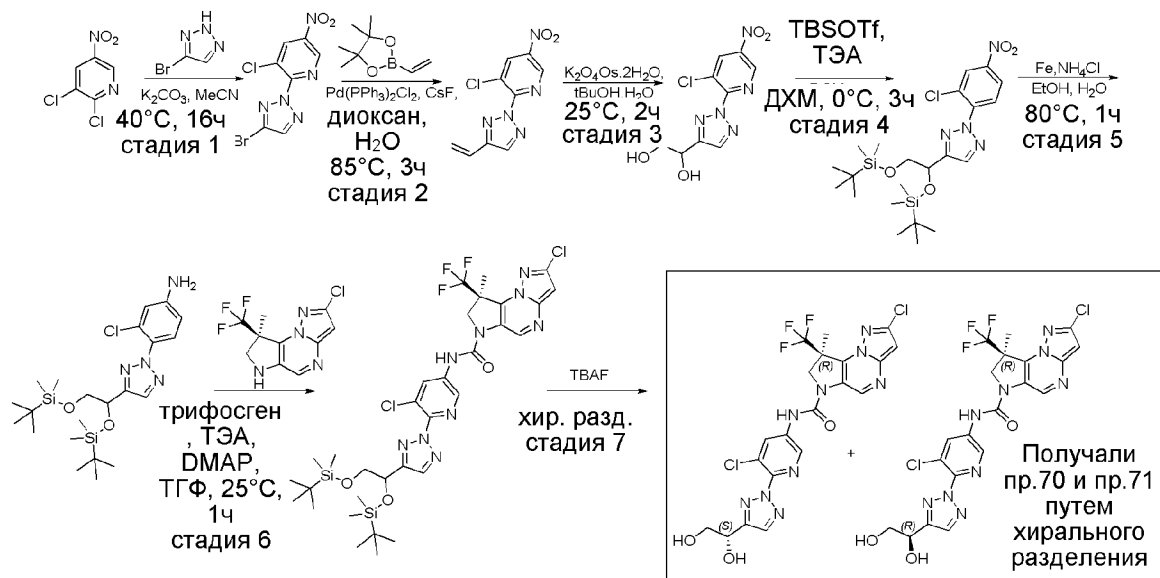
Подвергали 80 мг (8R)-2-хлор-N-(2-(1-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALCEL OD-H, 2*25 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,3% IPA)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: IPA--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В в течение 29 минут; 220/254 нм; RT1: 18,215; RT2: 22,902; объем пробы: 0,3 мл; число циклов: 15). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 68** (14,4 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 69** (13,5 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. Энантиомеры соединений согласно **примерам 68 и 69** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1** на стадии 5.

Пример 68: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,73 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,05 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,65 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,90 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,74-4,76 (m, 1H), 4,28 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,37 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 69: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,04 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,65 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,89 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,72-4,76 (m, 1H), 4,28 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,37 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z

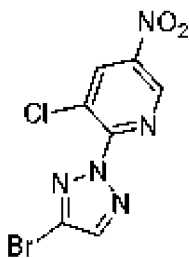
509 [M+H]⁺.

Способ U2



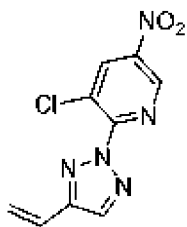
Примеры 70 и 71: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиридин-6-карбоксамид и (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиридин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-(4-бром-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-хлор-5-нитропиридин



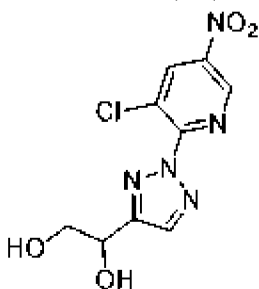
В перемешиваемый раствор 2,3-дихлор-5-нитропиридина (5 г, 25,9 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли 4-бром-2H-1,2,3-триазол (4,2 г, 28,5 ммоль) и K₂CO₃ (7,2 г, 51,8 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и промывали этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 83% петролейного эфира и 17% этилацетата в качестве элюента с получением 2-(4-бром-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-хлор-5-нитропиридина (3,6 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,39 (d, J=3 Гц, 1H), 9,16 (d, J=3 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H); ЖХ-МС: m/z 304 [M+H]⁺

Стадия 2: 3-хлор-5-нитро-2-(4-винил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин



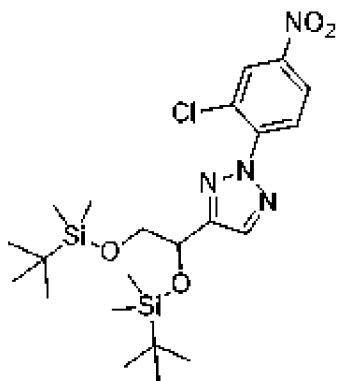
В раствор 2-(4-бром-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-3-хлор-5-нитропиридина (3,0 г, 9,9 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (6 мл) добавляли CsF (4,5 г, 29,7 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (2,3 г, 14,9 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,7 г, 1,0 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 85°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 83% петролейного эфира и 17% этилацетата в качестве элюента с получением 3-хлор-5-нитро-2-(4-винил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (690 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (d, $J=4$ Гц, 1H), 9,11 (d, $J=4$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 6,83-7,39 (m, 1H), 6,13-6,18 (m, 1H), 5,63-5,74 (m, 1H); ЖХ-МС: m/z 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 1-(2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1,2-диол



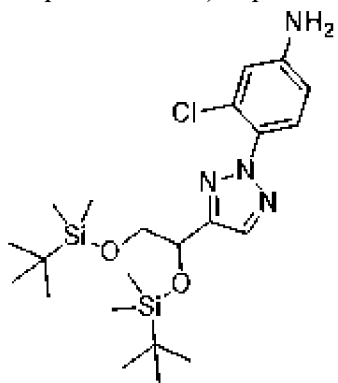
В раствор 3-хлор-5-нитро-2-(4-винил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (690 мг, 2,7 ммоль) в трет-бутаноле (12 мл) и воде (3 мл) добавляли $\text{K}_2\text{O}_4\text{Os} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (354 мг, 1 ммоль) и 4-оксид 4-метилморфолина (632 мг, 5,4 ммоль). Перемешивали реакционный раствор при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% метанола и 20% дихлорметана в качестве элюента с получением 1-(2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1,2-диола (500 мг, 61%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (d, $J=3$ Гц, 1H), 9,11 (d, $J=3$ Гц, 1H), 8,2 (s, 1H), 5,71-5,73 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 2H), 3,61-3,69 (m, 2H); ЖХ-МС: m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 3-хлор-5-нитро-2-(4-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин



В раствор 1-(2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1,2-диола (500 мг, 1,8 ммоль) в дихлорметане (34 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (2,1 г, 8,1 ммоль) и DIEA (1,6 г, 12,3 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл). Сушили полученный раствор над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 83% петролейного эфира и 17% этилацетата в качестве элюента с получением 3-хлор-5-нитро-2-(4-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (700 мг, выход 79%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 513 [M+H]⁺.

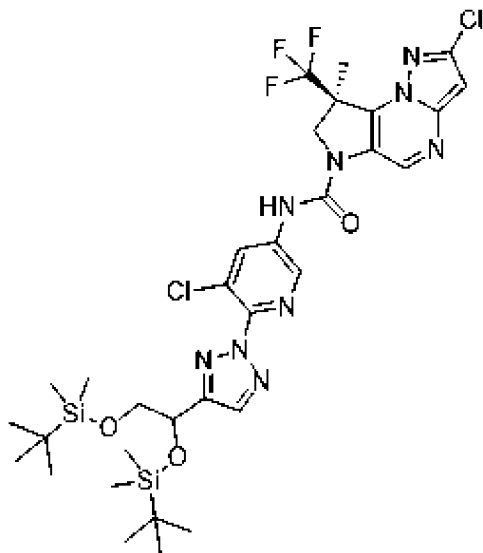
Стадия 5: 5-хлор-6-(4-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



В раствор 3-хлор-5-нитро-2-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)пиридина (200 мг, 390,0 мкмоль) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли Fe (108 мг, 2,0 ммоль) и NH₄Cl (83 мг, 1,6 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 1 часа. Гасили реакцию, добавляя воду (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 5-хлор-6-(4-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (120 мг, выход 64%)

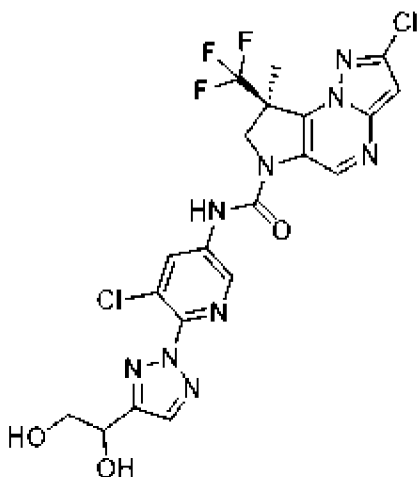
в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, $J=3$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=3$ Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,95-4,98 (m, 1H), 3,77-3,79 (m, 2H), 0,85 (s, 18H), 0,08 (s, 12H); ЖХ-МС: m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиридин-6-карбоксамид



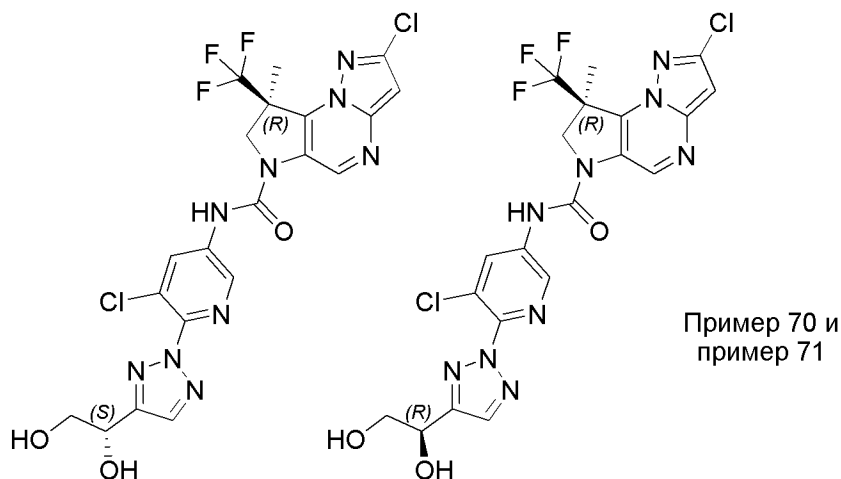
В смесь 5-хлор-6-(4-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (53 мг, 109,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (13 мг, 43,5 мкмоль) и ТЭА (11 мг, 180,7 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (20 мг, 72,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (121 мг, 1,2 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 144,9 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 40°C. Разбавляли остаток водой (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиридин-6-карбоксамида (40 мг, выход 70%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 786 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(1,2-дигидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиридин-6-карбоксамид



В раствор (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиридин-6-карбоксамида (40 мг, 51,0 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли TBAF (0,5 мл, 510 мкмоль, 1 М в тетрагидрофуране) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Разбавляли остаток водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным NH₄Cl (3×50 мл). Сушили полученный раствор над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием этилацетата с получением 30 мг неочищенного продукта (чистота 90%). Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(1,2-дигидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиридин-6-карбоксамида (20 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 558 [M+H]⁺.

Стадия 8: Разделение энантиомеров с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиридин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиридин-6-карбоксамида.

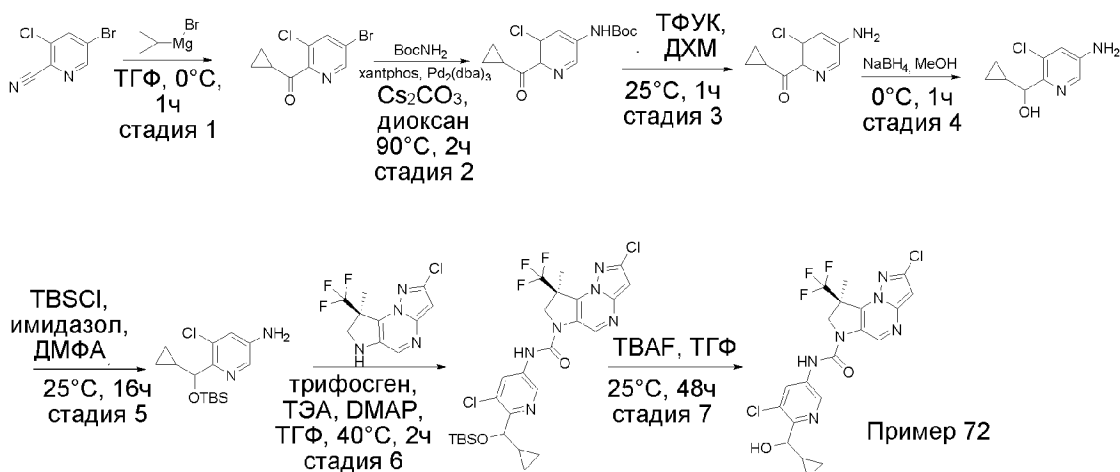


Подвергали 20 мг (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(1,2-дигидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиридин-6-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30 В до 30 В в течение 30 минут; 220/254 нм; RT1: 20,983; RT2: 25,151; объем пробы: 0,7 мл; число циклов: 4). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 70** (4,3 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 71** (5 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. Энантиомеры соединений согласно **примерам 70 и 71** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1** на стадии 6.

Пример 70: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,73 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,83-4,89 (m, 2H), 4,77-4,78 (m, 1H), 4,30 (d, J=12 Гц, 1H), 3,61-3,67 (m, 2H), 1,98 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 558 [M+H]⁺.

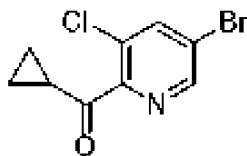
Пример 71: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,73 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,83-4,89 (m, 2H), 4,77-4,78 (m, 1H), 4,30 (d, J=12 Гц, 1H), 3,63-3,67 (m, 2H), 1,98 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 558 [M+H]⁺.

Способ V2



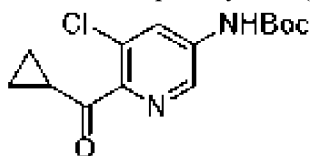
Пример 72: (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(циклопропил(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пириимидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)метанон



В перемешиваемый раствор 5-бром-3-хлорпиколинонитрила (2,0 г, 9,2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) по каплям добавляли бромид циклопропилмагния (2,5 г, 18,4 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 0°C. Гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл) при 0°C. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)-метанона (1,7 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,88-2,97 (m, 1H), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,06-1,19 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 260, 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

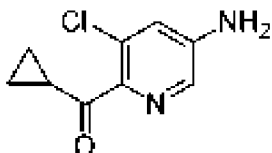
Стадия 2: трет-бутил-(5-хлор-6-(циклопропанкарбонил)пиридин-3-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)метанона (1,4 г, 5,3 ммоль) и трет-бутилкарбамата (944 мг, 8,0 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли Xantphos (932 мг, 1,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (618 мг, 1,1 ммоль) и Cs_2CO_3 (5,2 г, 16,1 ммоль) в

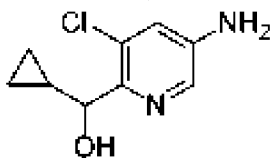
атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 2 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(5-хлор-6-(циклопропанкарбонил)пиридин-3-ил)карбамата (1 г, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,40 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,22-1,27 (m, 2H), 1,02-1,09 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)метанон



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(5-хлор-6-(циклопропанкарбонил)пиридин-3-ил)карбамата (400 мг, 1,3 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли ТФУК (4 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)метанона (170 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 8,02 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,53-4,26 (m, 2H), 3,04-3,26 (m, 1H), 1,16-1,26 (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

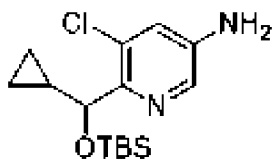
Стадия 4: (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)метанол



В перемешиваемый раствор (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)метанона (210 мг, 1,1 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли тетрагидроборат натрия (48 мг, 1,3 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию смесью вода/лед (10 мл). Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюента с получением (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)метанола (140 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H),

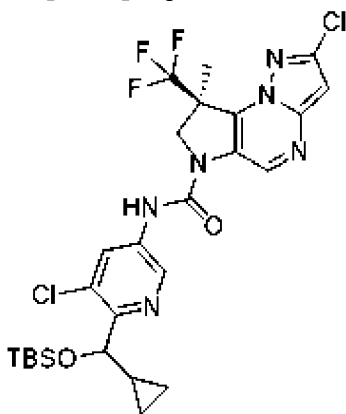
1,30-1,44 (m, 1H), 0,94-1,09 (m, 1H), 0,27-0,64 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 199 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(циклопропил)метил)-5-хлорпиридин-3-амин



В раствор (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)метанола (130 мг, 654,4 мкмоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (542 мг, 3,6 ммоль) и имидазол (300 мг, 4,4 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (50 мл). Затем экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петroleйного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(циклопропил)метил)-5-хлорпиридин-3-амин (40 мг, выход 19%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 313 $[M+H]^+$.

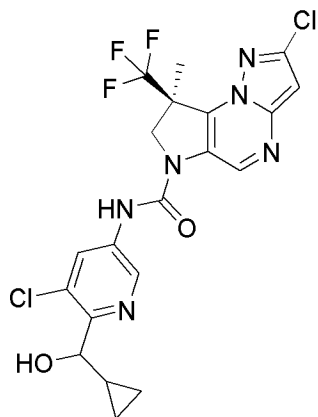
Стадия 6: (8R)-N-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(циклопропил)метил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу M1** (28 мг, 101,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (18 мг, 60,7 мкмоль) и ТЭА (11 мг, 107,7 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(циклопропил)метил)-5-хлорпиридин-3-амин (38 мг, 121,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (24 мг, 202,3 мкмоль) и ТЭА (102 мг, 1,0 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Выливали смесь в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным

сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюента с получением (8R)-N-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(циклопропил)метил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (20 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 615 $[M+H]^+$.

Стадия 7: (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(циклопропил(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

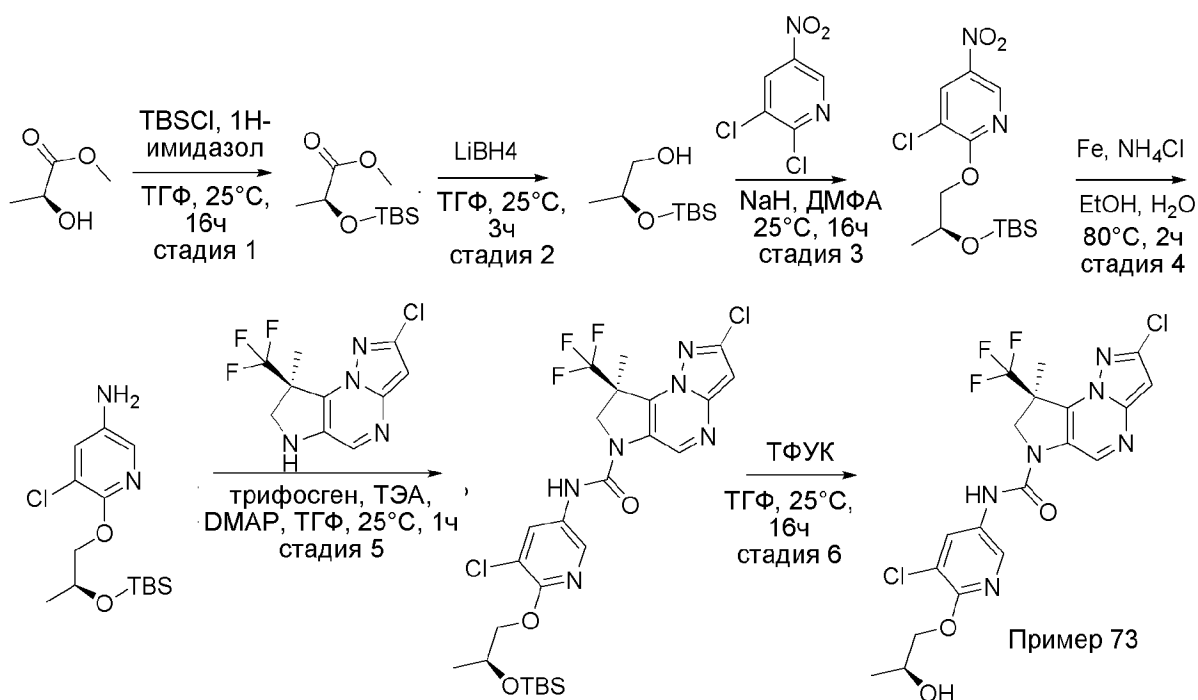


Пример 72

В перемешиваемый раствор (8R)-N-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)-(циклопропил)метил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (15 мг, 24,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли TBAF (244 мкл, 244 мкмоль, 1 М в тетрагидрофуране) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 48 часов. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием этилацетата (100%) в качестве элюента с получением 10 мг неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(циклопропил(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (2,8 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 72** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

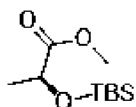
Пример 72: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,69 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,14 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,16 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,77-4,85 (m, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,31-1,44 (m, 1H), 0,19-0,53 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 501 $[M+H]^+$.

Способ W2



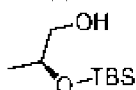
Пример 73: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: метил-(S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноат



В перемешиваемый раствор метил-(S)-2-гидроксипропаноата (2,0 г, 19,2 ммоль) и имидазола (3,9 г, 57,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (3,5 г, 23,0 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением метил-(S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноата (4,0 г, выход 95%) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 4,34 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

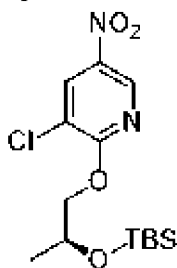
Стадия 2: (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ол



В перемешиваемый раствор метил-(S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноата (2,0 г, 9,2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли тетрагидроборат лития

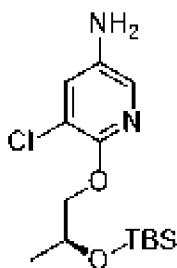
(399 мг, 18,3 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (10 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (2×10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ола (1,3 г, выход 44%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 4,61 (t, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 1H), 1,09 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Стадия 3: (S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-хлор-5-нитропиридин



В перемешиваемый раствор (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ола (1,5 г, 7,9 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли NaH (473 мг, 11,8 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Затем добавляли 2,3-дихлор-5-нитропиридин (1,5 г, 7,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при 25°C. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 95% петролейного эфира и 5% этилацетата в качестве элюента с получением (S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-хлор-5-нитропиридина (600 мг, выход 16%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ: 8,93-8,96 (m, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 4,44 (dd, *J*=10,8, 7,2 Гц, 1H), 4,31 (dd, *J*=10,8, 4,4 Гц, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 1,26 (d, *J*=6,4 Гц, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 347 [M+H]⁺.

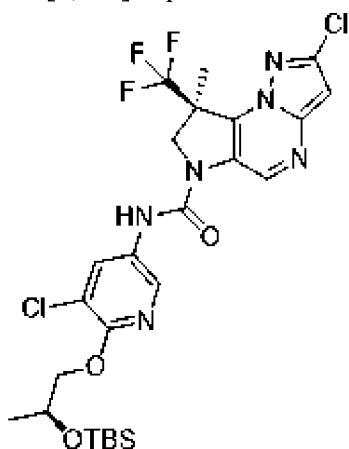
Стадия 4: (S)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-амин



В перемешиваемую смесь (S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-хлор-5-нитропиридина (580 мг, 1,6 ммоль) и NH₄Cl (179 мг, 3,3 ммоль) в этаноле (3 мл) и

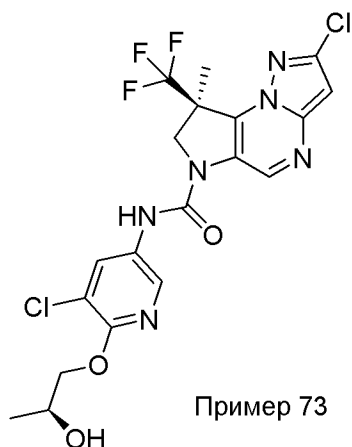
воде (3 мл) добавляли Fe (467 мг, 8,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Фильтровали полученную смесь и экстрагировали фильтрат этилацетатом (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции с получением (S)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-амин (140 мг, выход 19%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,41 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,96-4,16 (m, 3H), 1,14 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,02 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: (R)-N-(6-((S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (S)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-амин (110 мг, 347 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (41 мг, 139 мкмоль) и ТЭА (35 мг, 347 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (64 мг, 231 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (57 мг, 463 мкмоль) и ТЭА (234 мг, 2,3 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя метанол (2 мл), и концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (2×20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением (R)-N-(6-((S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (80 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 9,39 (s, 1H), 7,95-8,04 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,54 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,11-4,36 (m, 3H), 4,02 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,25 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 619 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

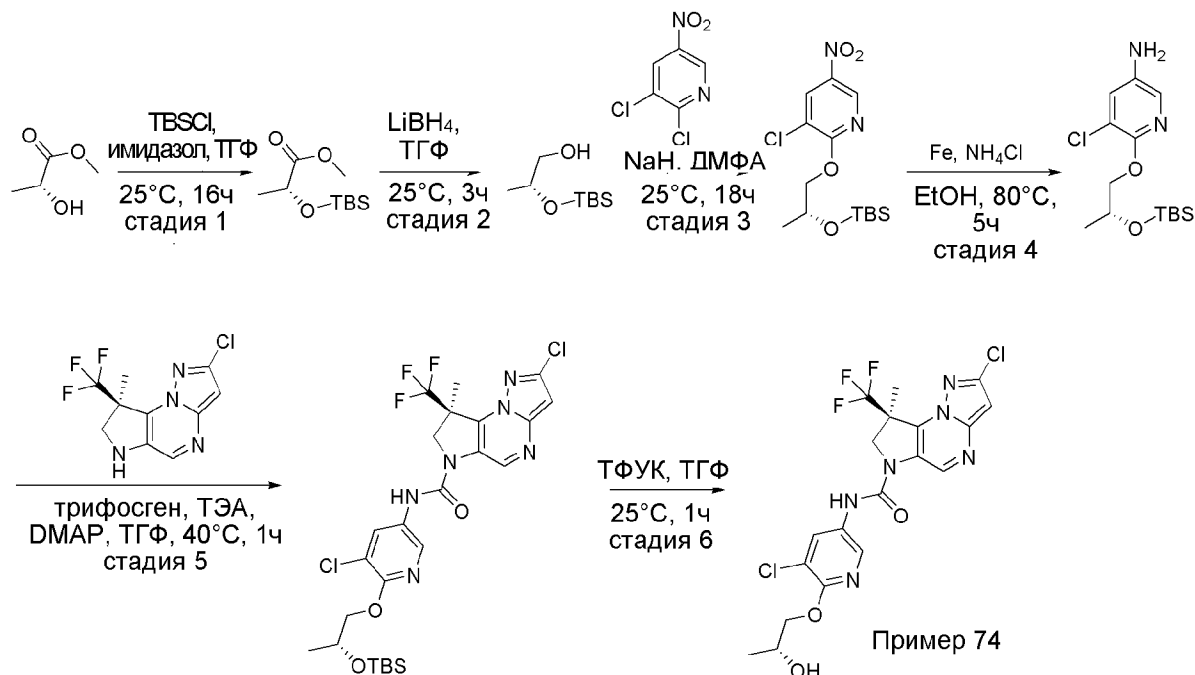
Стадия 6: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (R)-N-(6-((S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-пропокси)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (70 мг, 113 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (23,1 мг, выход 40%) в виде беловатого твердого вещества. Эпимер соединения согласно **примеру 73** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

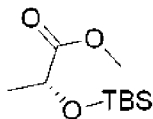
Пример 73: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 9,38 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,53 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,21-4,27 (m, 2H), 4,02 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 505 [M+H]⁺.

Способ X2



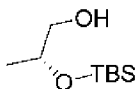
Пример 74: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: метил-(R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноат



В перемешиваемый раствор метил-(R)-2-гидроксипропаноата (5,0 г, 48,0 ммоль) и имидазола (9,8 г, 143,9 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (8,6 г, 57,1 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением метил-(R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноата (7,6 г, выход 65%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 4,33 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

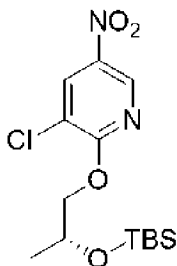
Стадия 2: (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ол



В перемешиваемый раствор метил-(R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноата (5,0 г, 22,9 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли тетрагидроборат лития (1,0 г, 45,9 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном

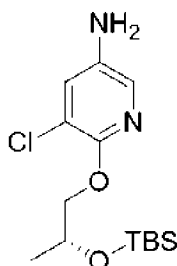
(3×20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ола (2,5 г, выход 57%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 4,60-4,57 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 1,09 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Стадия 3: (R)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-хлор-5-нитропиридин



В перемешиваемый раствор (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ола (1,0 г, 5,2 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли NaN (231 мг, 5,9 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Затем добавляли 2,3-дихлор-5-нитропиридин (1,2 г, 6,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 18 часов. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 96% петролейного эфира и 4% этилацетата в качестве элюента с получением (R)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-хлор-5-нитропиридина (0,8 г, выход 35%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,03 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,73 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,36-4,39 (m, 2H), 4,20-4,25 (m, 1H), 1,18 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,02 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

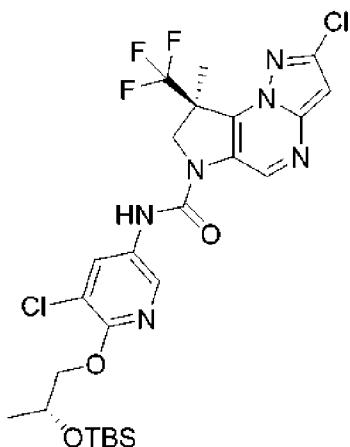
Стадия 4: (R)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-амин



В перемешиваемую смесь (R)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-хлор-5-нитропиридина (400 мг, 911,0 мкмоль) и NH_4Cl (97 мг, 1,8 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли Fe (305 мг, 5,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 часов. Фильтровали полученную смесь и экстрагировали фильтрат

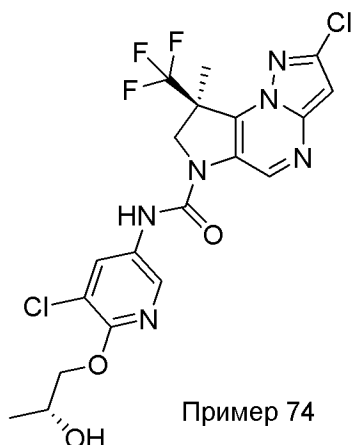
этилацетатом (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции с получением (R)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-амин (110 мг, выход 30%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 7,58 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,17-4,24 (m, 2H), 4,07-4,06 (m, 1H), 1,23 (d, $J=5,6$ Гц, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,07 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: (R)-N-(6-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (R)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-амин (60 мг, 189,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (42 мг, 141,5 мкмоль) и ТЭА (47 мг, 464,5 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (50 мг, 180,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (44 мг, 360,2 мкмоль) и ТЭА (183 мг, 1,8 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Гасили реакцию, добавляя метанол (2 мл), и концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (2×20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением (R)-N-(6-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (33 мг, выход 28%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 619 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

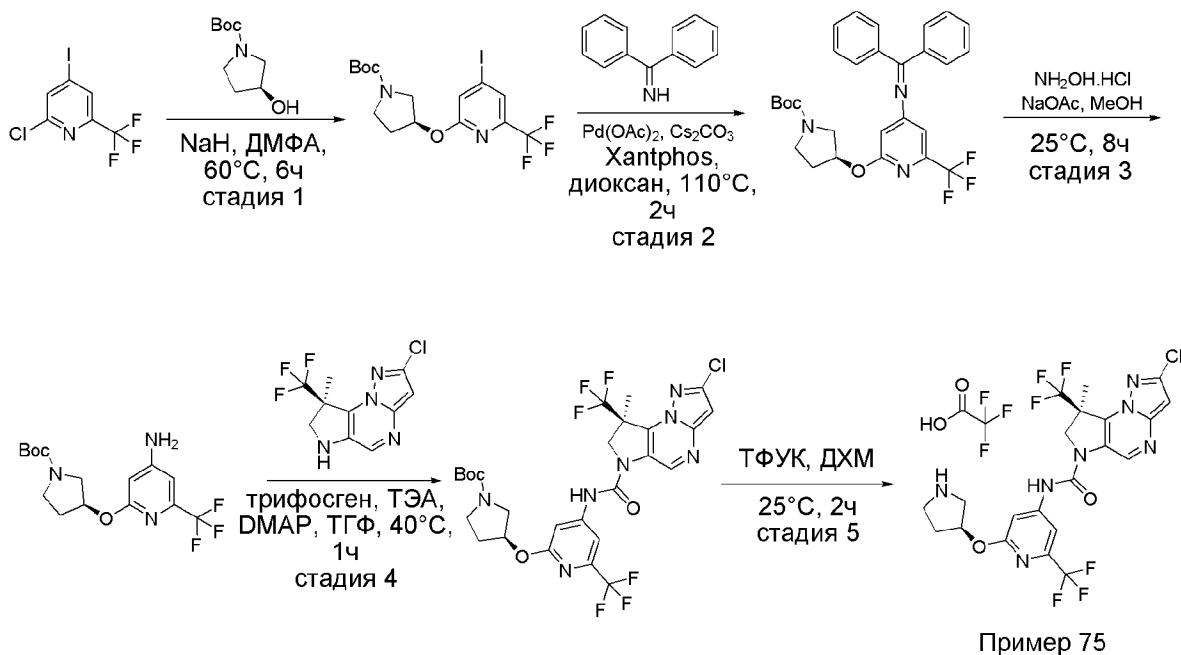
Стадия 6: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((R)-2-гидроксипропокси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (R)-N-(6-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-пропокси)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (32 мг, 51,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((S)-2-гидроксипропокси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (8,5 мг, выход 32%) в виде беловатого твердого вещества. Эпимер соединения согласно **примеру 74** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

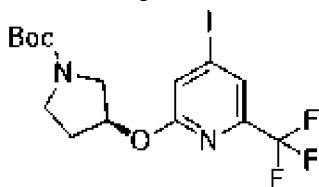
Пример 74: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 9,38 (s, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,54 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,38-4,44 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,02 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Y2



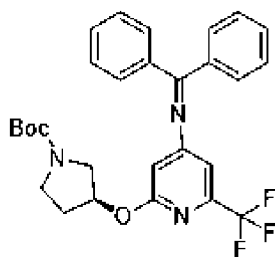
Пример 75: 2,2,2-трифторацетат (R)-2-хлор-8-метил-N-(2-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

Стадия 1: трет-бутил-(S)-3-((4-йод-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-пирролидин-1-карбоксилат



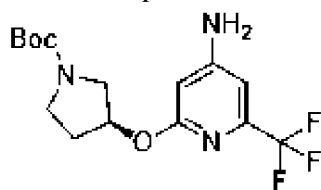
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,3 ммоль) в N, N-диметилформамиде (16 мл) по частям добавляли NaH (256 мг, 6,4 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 20 минут. В смесь добавляли раствор 2-хлор-4-йод-6-(трифторметил)пиридина (1,6 г, 5,3 ммоль) в N, N-диметилформамиде (18 мл). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 6 часов. Охлаждали смесь до 25°C и гасили реакцию, добавляя воду (100 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-3-((4-йод-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (533 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 459 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-3-((4-((дифенилметил)амино)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



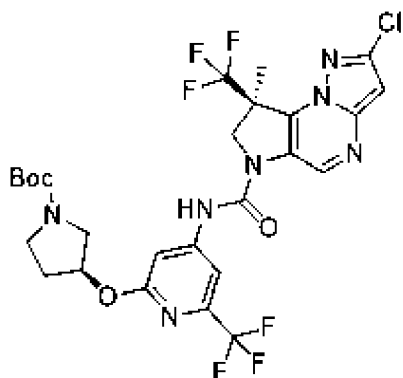
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-3-((4-йод-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (433 мг, 944,9 мкмоль) и дифенилметанимина (171 мг, 944,9 мкмоль) в диоксане (17 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (197 мг, 190,3 мкмоль), Cs_2CO_3 (921 мг, 2,8 ммоль) и Xantphos (164 мг, 283,5 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 110°C в течение 2 часов. Затем охлаждали раствор до 25°C и фильтровали. Промывали осадок на фильтре этилацетатом (10 мл). Выливали фильтрат в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-3-((4-((дифенилметиленамино)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (360 мг, выход 74%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-3-((4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



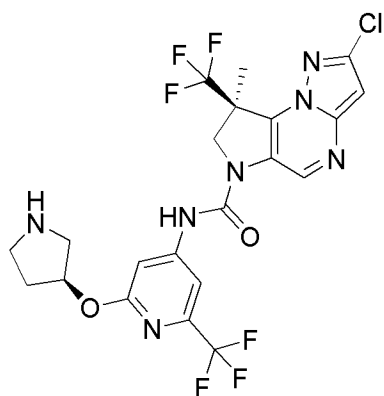
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-3-((4-((дифенилметиленамино)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (180 мг, 351,9 мкмоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (49 мг, 703,8 мкмоль) и ацетат натрия (72 мг, 879,7 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 8 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 85% петролейного эфира и 15% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-3-((4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (90 мг, выход 74%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-3-((4-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



В раствор трет-бутил-(S)-3-((4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-пирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 259,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (36 мл) добавляли трифосген (46 мг, 155,6 мкмоль) и ТЭА (39 мг, 389,0 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (50 мг, 181,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли ТЭА (261 мг, 2,6 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (64 мг, 519,2 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Выливали смесь в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-3-(((4-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-пирролидин-1-карбоксилата (90 мг) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 650 [M+H]⁺.

Стадия 5: 2,2,2-трифторацетат (R)-2-хлор-8-метил-N-(2-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



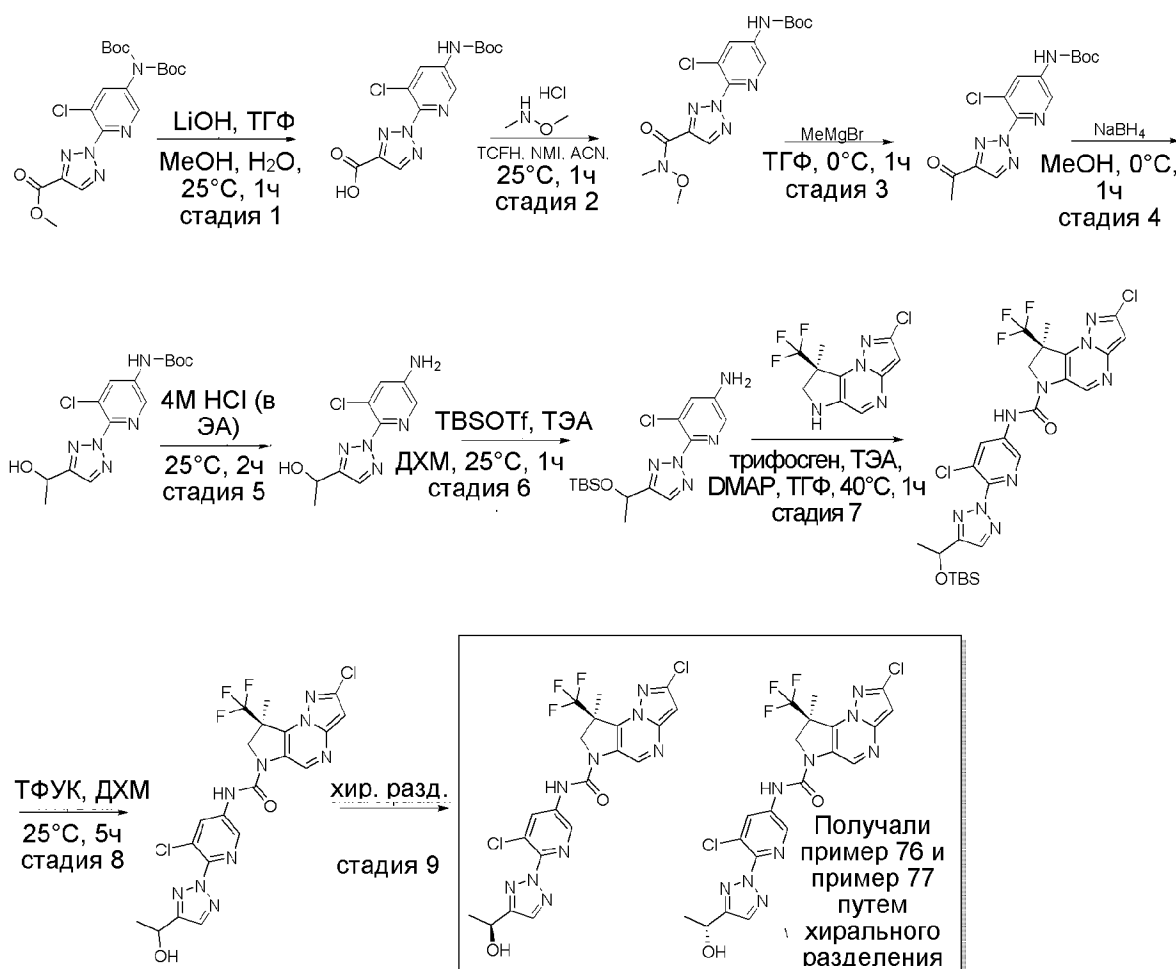
Пример 75

В раствор трет-бутил-(S)-3-(((4-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 123,1 мкмоль) в дихлорметане (5 мл)

добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением соединения согласно **примеру 75** (21 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. Эпимер соединения согласно **примеру 75** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1**.

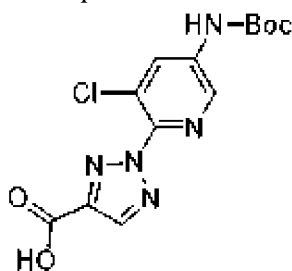
Пример 75: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,67 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,57-5,60 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 4,26-4,28 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 4H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,16-2,18 (m, 1H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Z2



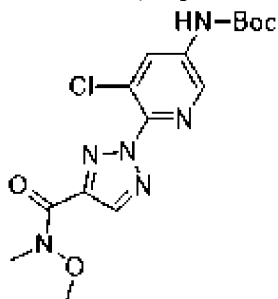
Примеры 76 и 77: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((S)-1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((R)-1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-2-(5-{бис[(трет-бутоксикарбонил)амино]}-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1,8 г, 3,9 ммоль; стадия 3 **способа ВЗ**) в метаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (20 мл) добавляли LiOH (190 мг, 7,9 ммоль) в воде (10 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл). Доводили pH до 4-5 при помощи HCl (4 М). Экстрагировали смесь этилацетатом (2×100 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (1,5 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,02 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,59 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, J=2,3 Гц, 1H), 1,52 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 340 [M+H]⁺.

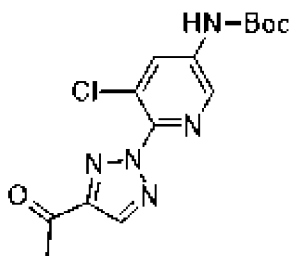
Стадия 2: трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(метокси(метил)карбамоил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (400 мг, 1,2 ммоль) в ацетонитриле добавляли гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (229 мг, 2,3 ммоль), гексафторфосфат N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанамина (991 мг, 3,5 ммоль) и 1-метил-1H-имидазол (676 мг, 8,2 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(метокси(метил)карбамоил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (300 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,25 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,3 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 383 [M+H]⁺.

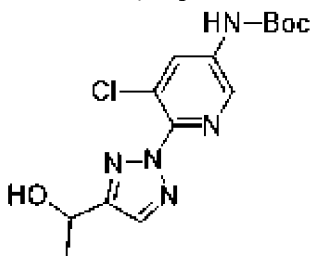
Стадия 3: трет-бутил-(6-(4-ацетил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-

ил)карбамат



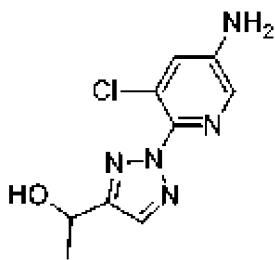
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(метокси(метил)карбамоил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (280 мг, 731,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (20 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (0,5 мл, 1,5 ммоль, 3 М в диэтиловом эфире) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×50 мл). Объединяли органические слои, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(6-(4-ацетил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)карбамата (170 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,27 (s, 1H), 8,48-8,67 (m, 2H), 8,34 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат



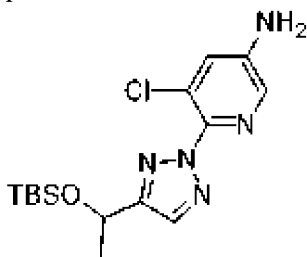
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(6-(4-ацетил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)карбамата (140 мг, 414,5 мкмоль) в метаноле (4 мл) добавляли NaBH_4 (19 мг, 497,4 мкмоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюента с получением трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (140 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,16 (s, 1H), 8,53 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,50 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,88-4,94 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 1-(2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-ол



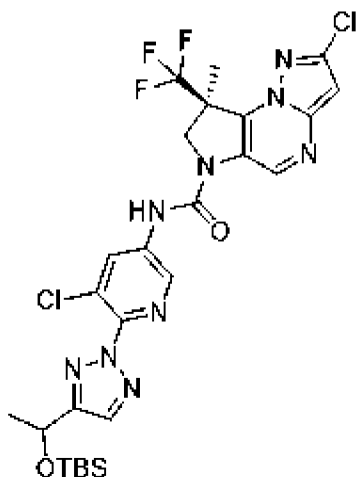
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (100 мг, 220,2 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли HCl (2,2 мл, 4 М в этилацетате). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Удаляли растворитель в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (50 мл) и гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюента с получением 1-(2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-ола (38 мг, выход 54%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 1,42 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 240 [M+H]⁺.

Стадия 6: 6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-амин



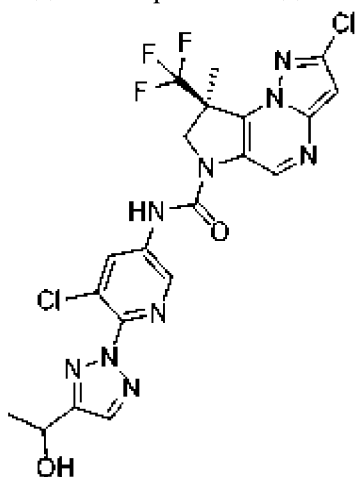
В перемешиваемый раствор 1-(2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-ола (50 мг, 208,6 мкмоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилиловый эфир трифторметансульфокислоты (72 мг, 271,2 мкмоль) и 2,6-диметилпиридин (63 мг, 625,9 мкмоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% метанола в качестве элюента с получением 6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-амин (40 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 354 [M+H]⁺.

Стадия 7: (8R)-N-(6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



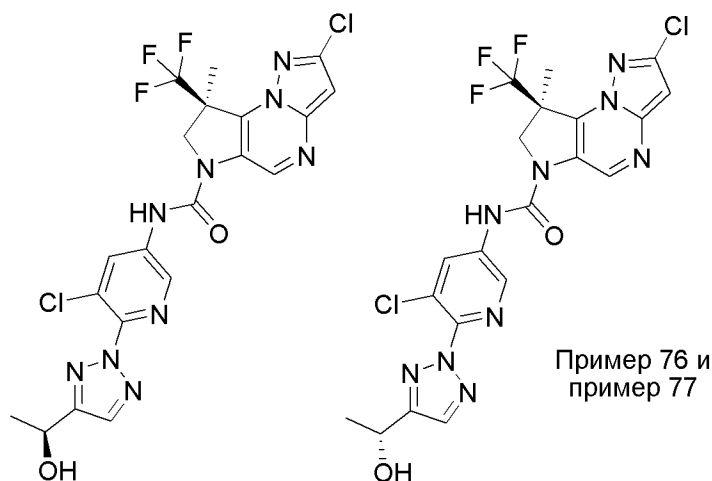
В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно способу **M1** (31 мг, 113,0 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли ТЭА (17 мг, 169,5 мкмоль) и трифосген (20 мг, 67,8 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 30 минут, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(циклопропил)метил)-5-хлорпиридин-3-амин (40 мг, 113,0 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (28 мг, 226,0 мкмоль) и ТЭА (114 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением (8R)-N-(6-(4-(1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (40 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 9,43 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,49-8,63 (m, 1H), 8,42 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,21 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,08 (d, J=10,3 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,59 (dd, J=6,4, 0,9 Гц, 3H), 0,94 (d, J=0,9 Гц, 9H), 0,07-0,15 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 656 [M+H]⁺.

Стадия 8: (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор (8R)-N-(6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, 45,7 мкмоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли ТФУК (6 мл) при 25°C. Перемешивали реакцию смесь при 25°C в течение 5 часов. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением 24 мг неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (9,6 мг, выход 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 542 $[M+H]^+$.

Стадия 9: Разделение энантиомеров с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((S)-1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-((R)-1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



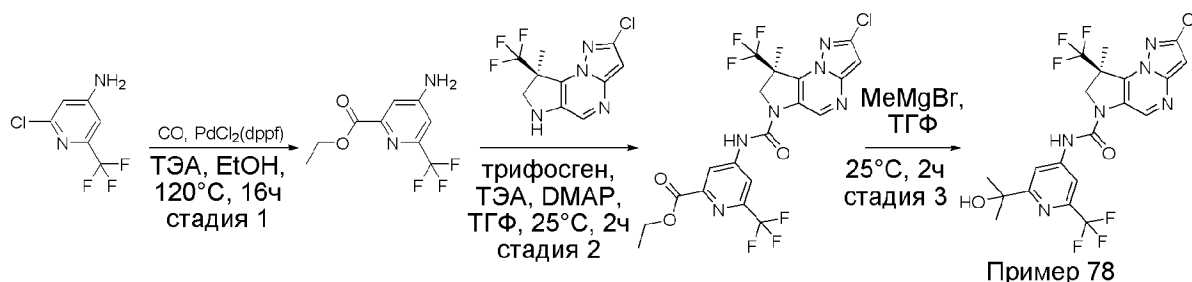
Подвергали (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (9 мг, 16,6 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ, колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТБЭ (0,5% 2М NH₃-метанол)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: IPA--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В в течение 35 минут; 220/254 нм; RT1: 25,605; RT2: 28,879; объем пробы: 0,5 мл; число циклов: 5. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 76** (3,0 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 77** (3,0 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. Соответствующие энантиомеры соединений согласно **примеру 76** и **примеру 77** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**. Энантиомеры соединений согласно **примерам 76 и 77** можно получать аналогично с использованием

изомера **1** согласно способу **M1** на стадии 7.

Пример 76: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,67 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,72 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,51 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,90-5,04 (m, 1H), 4,84 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,45 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

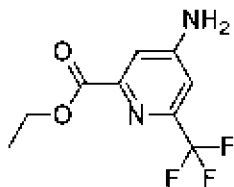
Пример 77: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,67 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,72 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,51 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,88-4,98 (m, 1H), 4,84 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,45 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ А3



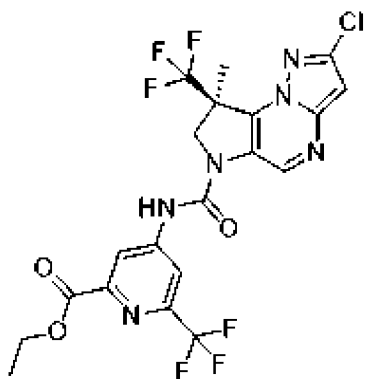
Пример 78: **(R)-2-хлор-N-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид**

Стадия 1: этил-4-амино-6-(трифторметил)пиколинат



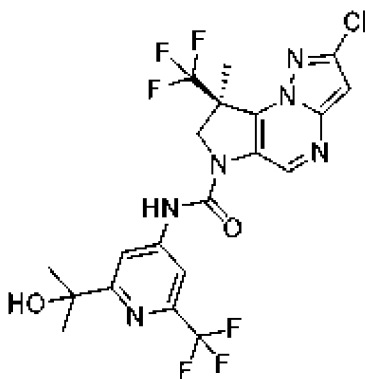
В смесь 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (2,0 г, 10,2 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (744 мг, 1,0 ммоль) и ТЭА (3,1 г, 30,5 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (20 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением этил-4-амино-6-(трифторметил)пиколината (1,2 г, выход 48%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,41 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,33 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,32 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: этил-(R)-4-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-6-(трифторметил)пиколинат



В перемешиваемый раствор этил-4-амино-6-(трифторметил)пиколината (44 мг, 180,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (32 мг, 108,4 мкмоль) и ТЭА (27 мг, 271,1 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (50 мг, 180,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (44 мг, 361,5 мкмоль) и ТЭА (183 мг, 1,8 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением этил-(R)-4-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида)-6-(трифторметил)пиколината (30 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,51 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,87 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,40 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,29 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,35 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

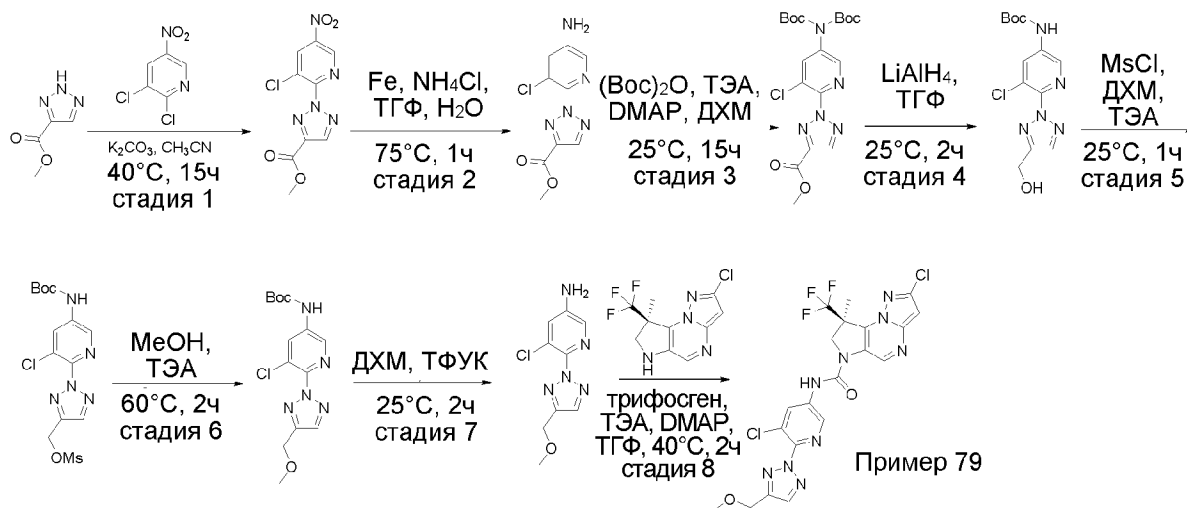


В раствор этил-(R)-4-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида)-6-(трифторметил)пиколината (20 мг, 36,5 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли бромид метилмагния (0,03 мл, 90 мкмоль, 3М в диэтиловом эфире) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (3 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×5 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и

лиофилизировали собранные фракции с получением этил-(R)-4-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида)-6-(трифторметил)пиколината (1,5 мг, выход 6%) в виде беловатого твердого вещества. Соответствующий энантиомер соединения согласно **примеру 78** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

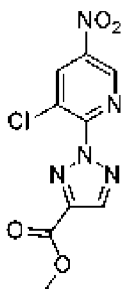
Пример 78: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,75 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,15 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,91 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,46 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ В3



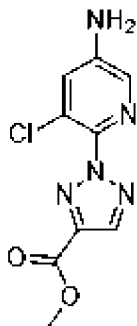
Пример 79: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: метил-2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



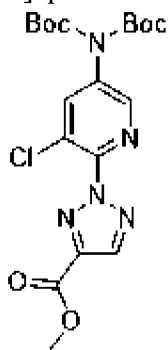
В 500 мл колбу помещали метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (6,5 г, 51,5 ммоль), ацетонитрил (150 мл), 2,3-дихлор-5-нитропиридин (9,0 г, 46,9 ммоль) и K_2CO_3 (8,4 г, 60,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 15 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции с получением метил-2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (4,9 г, выход 33,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 9,36 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 4,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: метил-2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



В 250 мл колбу помещали метил-2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (1,3 г, 4,6 ммоль), тетрагидрофуран (20 мл), воду (10 мл), NH_4Cl (1,2 г, 22,9 ммоль) и Fe (1,3 г, 22,9 ммоль). Перемешивали смесь при 75°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Разбавляли полученную смесь водой (100 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением метил-2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (844 мг, выход 72,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 8,30 (s, 1H), 7,90 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

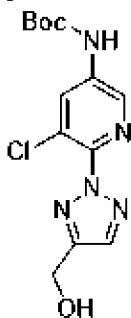
Стадия 3: метил-2-[5-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-хлор-2-пиридил]триазол-4-карбоксилат



В 100 мл колбу помещали метил-2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (844 мг, 3,3 ммоль), дихлорметан (20 мл), ТЭА (673,4 мг, 6,7 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (40,7 мг, 332,8 мкмоль). Охлаждали реакционную смесь до 0°C. Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 г, 6,7 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Разбавляли полученную смесь водой (100 мл). Экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 65% петroleйного эфира и 35% этилацетата в качестве

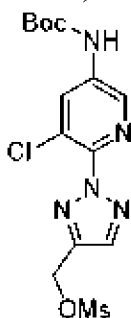
элюента с получением метил-2-[5-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-хлор-2-пиридил]-триазол-4-карбоксилата (912 мг, выход 60,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 8,36 (s, 1H), 8,35 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,45 (s, 18H). ЖХ-МС: m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат



В 100 мл колбу помещали метил-2-[5-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-хлор-2-пиридил]триазол-4-карбоксилат (600 мг, 1,3 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл). Несколькими порциями добавляли LiAlH_4 (75,3 мг, 1,9 ммоль) при 0°C . Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь тетрагидрофураном (30 мл). Охлаждали смесь до -30°C и гасили реакцию, добавляя воду (75,3 мг), водный раствор гидроксида натрия (75,3 мг, 10%) и воду (75,3 мг). Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (350 мг, выход 75,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,18 (s, 1H), 8,53 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,44 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,49 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

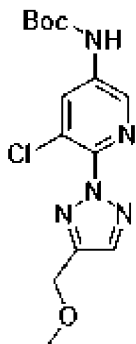
Стадия 5: (2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил-метансульфонат



В 100 мл колбу помещали трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат (260 мг, 798,2 мкмоль) и дихлорметан (10 мл). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (137,1 мг, 1,20 ммоль) и ТЭА (242,3 мг, 2,4 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением (2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил-

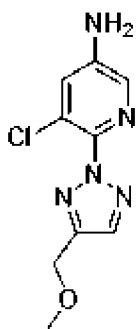
метансульфоната (320 мг, неочищенный) в виде белого маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 404 $[M+H]^+$.

Стадия 6: трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат



В 100 мл колбу помещали (2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-метансульфонат (322 мг, 797 мкмоль), метанол (15 мл) и ТЭА (322,7 мг, 3,2 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (85 мг, выход 31,3%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,17 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 340 $[M+H]^+$.

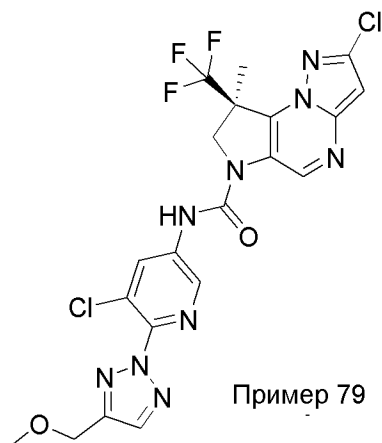
Стадия 7: 5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



В 100 мл колбу помещали трет-бутил-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат (85 мг, 250,2 мкмоль), дихлорметан (4 мл) и ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученный раствор в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (50 мл). Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 98% дихлорметана и 2% метанола в качестве элюента с получением 5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-

ил)пиридин-3-амин (25 мг, выход 41,2%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

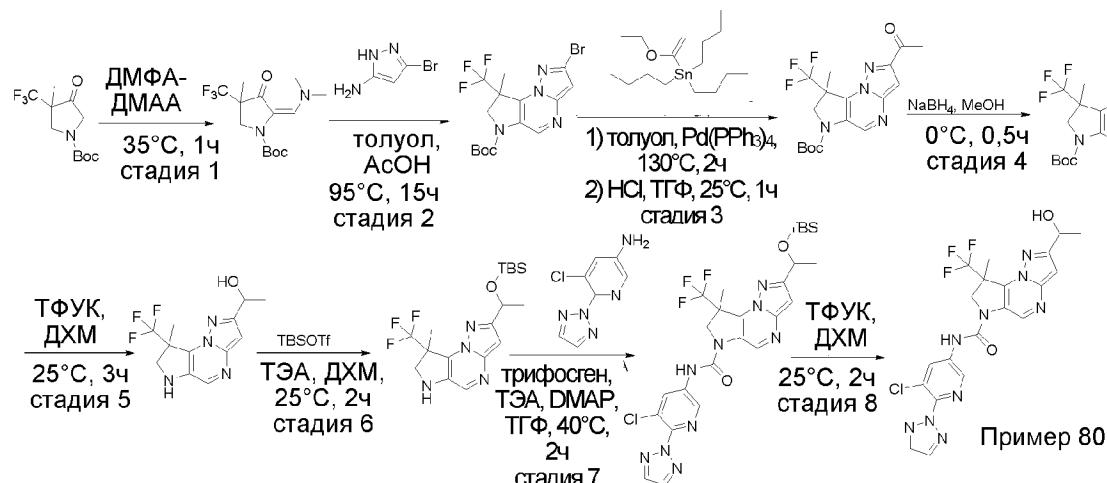
Стадия 8: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (16,5 мг, 59,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли трифосген (10,6 мг, 35,8 мкмоль) и ТЭА (9,1 мг, 89,4 мкмоль). Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 28°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (10 мг, 41,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (60,3 мг, 596,1 мкмоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (728,2 мг, 5,9 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 96% дихлорметана и 4% метанола в качестве элюента с получением 30 мг неочищенного продукта. Очищали полученный неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (3 мг, выход 15,0%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 79** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

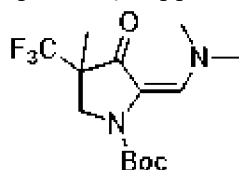
Пример 79: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,84 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,28 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ С3



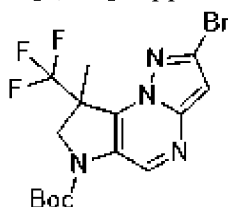
Пример 80: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(1-гидроксиэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В 100 мл колбу помещали трет-бутил-3-метил-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (1,0 г, 3,7 ммоль; стадия 7 **способа К1**), ДМФА-ДМАА (10 мл). Перемешивали реакционную смесь при 35°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,3 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 323 $[M+H]^+$.

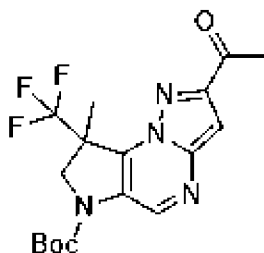
Стадия 2: трет-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В 100 мл колбу помещали трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (1,1 г, 3,4 ммоль), толуол (15 мл), 3-бром-1H-пиразол-5-амин (527,2 мг, 3,3 ммоль) и уксусную кислоту (1,5 мл). Перемешивали смесь при 95°C в течение 15 часов. Концентрировали полученный раствор в вакууме.

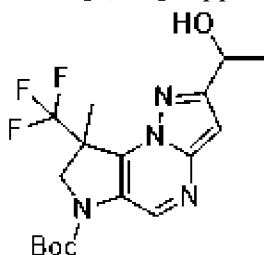
Разбавляли остаток этилацетатом (100 мл). Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×100 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (408 мг, выход 28,6%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,82-9,13 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,32-4,35 (m, 1H), 3,99-4,03 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-2-ацетил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



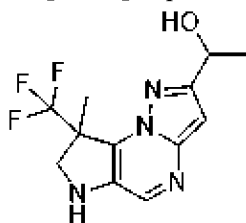
В 100 мл колбу помещали трет-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат (364 мг, 864,2 мкмоль), толуол (10 мл), трибутил(1-этоксивинил)станнан (343,3 мг, 950,6 мкмоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (99,9 мг, 86,4 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 130°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Растворяли полученный остаток в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли HCl (5 мл, 2 М в H_2O). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (100 мл). Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×100 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 87% петролейного эфира и 13% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-2-ацетил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (240 мг, выход 72,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,91-9,21 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,37 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



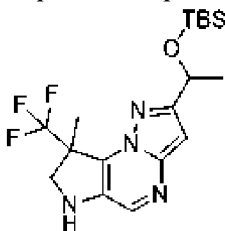
В 100 мл колбу помещали трет-бутил-2-ацетил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат (197 мг, 512,6 мкмоль), метанол (10 мл). Добавляли NaBH_4 (23,3 мг, 615,1 мкмоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Гасили реакцию, добавляя ледяную воду (5 мл). Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (197 мг, выход 984%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,74-9,06 (m, 1H), 6,74 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,41 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,83-4,93 (m, 1H), 4,32 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,01 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,41-1,44 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 1-(8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-ил)этан-1-ол



В 50 мл колбу помещали трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат (50 мг, 129,4 мкмоль), дихлорметан (4 мл) и ТФУК (1 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 3,0 часа, а затем концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (50 мл). Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 96% дихлорметана и 4% метанола в качестве элюента с получением 1-(8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-ил)этан-1-ола (23 мг, выход 62,1%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,26 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,76 (t, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 3,88 (dd, $J=11,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,55 (dd, $J=11,4, 4,1$ Гц, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,44 (dd, $J=6,5, 1,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

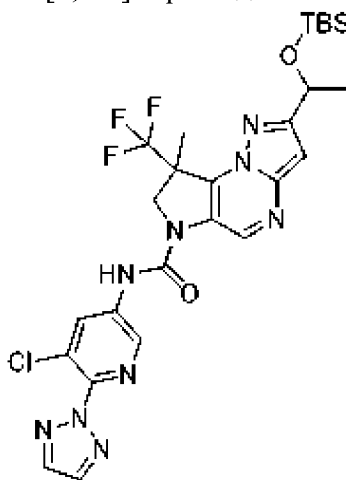
Стадия 6: 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В 50 мл колбу помещали 1-(8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-ил)этан-1-ол (112 мг, 391,3

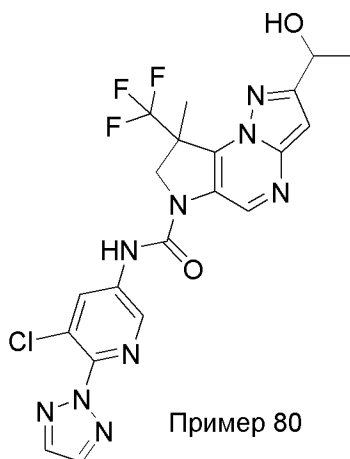
мкмоль), дихлорметан (7 мл), ТЭА (118,8 мг, 1,2 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (134,5 мг, 508,6 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюента с получением 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (108 мг, выход 68,7%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 401 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (26,4 мг, 134,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (20,0 мг, 67,4 мкмоль) и ТЭА (17,1 мг, 168,5 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 28°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (45 мг, 112,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (113,7 мг, 1,1 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (27,45 мг, 224,71 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (40 мг, выход 57,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 622 $[M+H]^+$.

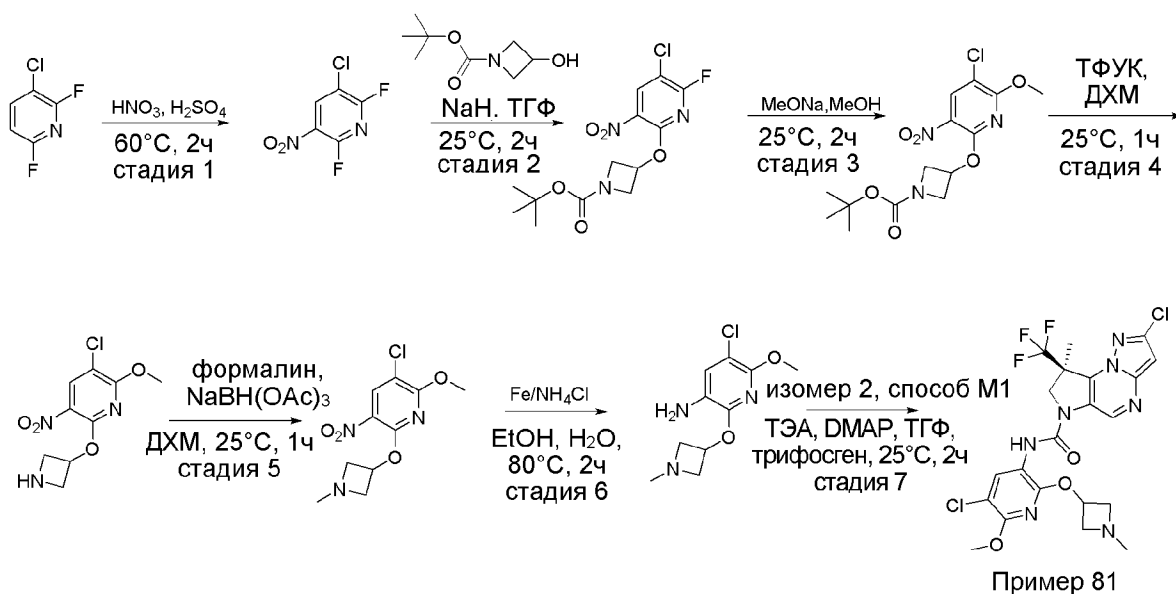
Стадия 8: N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(1-гидроксиэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В 100 мл колбу помещали 2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (40 мг, 64,3 мкмоль), дихлорметан (1,2 мл) и ТФУК (0,4 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (30 мл). Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×30 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением 28 мг неочищенного продукта. Очищали полученный неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(1-гидроксиэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (8,9 мг, выход 26,9%) в виде белого твердого вещества.

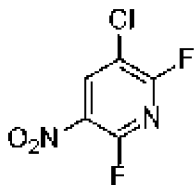
Пример 80: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,42-5,44 (m, 1H), 4,84-4,94 (m, 2H), 4,31 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,48 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 508 [M+H]⁺

Способ D3



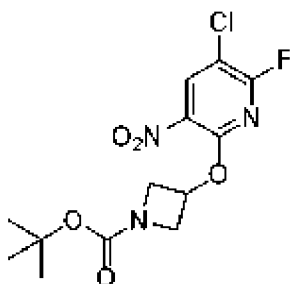
Пример 81: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-метокси-2-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-хлор-2,6-дифтор-5-нитропиридин



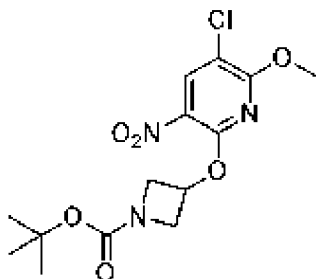
В раствор 3-хлор-2,6-дифторпиридина (4,9 г, 32,7 ммоль) в дымящей азотной кислоте (40 мл) по каплям добавляли серную кислоту (30 мл). Перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и выливали в колотый лед (200 г). Экстрагировали раствор н-гексаном (200 мл). Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением 3-хлор-2,6-дифтор-5-нитропиридина (5,0 г, выход 74%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,75 (s, 1H); ЖХ-МС: m/z 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: трет-бутил-3-((5-хлор-6-фтор-3-нитропиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат



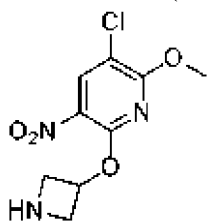
В раствор трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (2,2 г, 12,7 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) несколькими порциями добавляли NaH (728 мг, 19, ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 15 минут. Добавляли 3-хлор-2,6-дифтор-5-нитропиридин (3,1 г, 15,8 ммоль) и оставляли смесь нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в колотый лед (200 г). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 65% петролейного эфира и 35% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-3-((5-хлор-6-фтор-3-нитропиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, выход 54%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (s, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 4,34-4,48 (m, 2H), 4,04-4,15 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 348 [M+H]⁺.

Стадия 3: трет-бутил-3-((5-хлор-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-((5-хлор-6-фтор-3-нитропиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, 8,6 ммоль) в метаноле (200 мл) по каплям добавляли метанолат натрия (483 мг, 8,6 ммоль) в метаноле (9 мл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 30 минут в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-3-((5-хлор-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (2,0 г, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,48 (s, 1H), 5,48-5,35 (m, 1H), 4,39-4,45 (m, 2H), 4,22-4,08 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 360 [M+H]⁺.

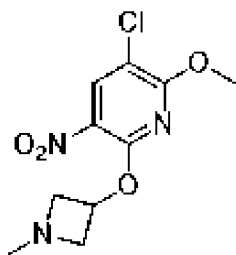
Стадия 4: 2-(азетидин-3-илокси)-5-хлор-6-метокси-3-нитропиридин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-((5-хлор-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,7 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли ТФУК (5 мл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной

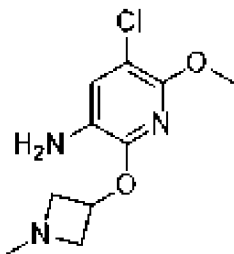
хроматографии на силикагеле с использованием 93% дихлорметана и 7% метанола в качестве элюента с получением 2-(азетидин-3-илокси)-5-хлор-6-метокси-3-нитропиридина (700 мг, выход 66%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 260 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 3-хлор-2-метокси-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-5-нитропиридин



В перемешиваемый раствор 2-(азетидин-3-илокси)-5-хлор-6-метокси-3-нитропиридина (700 мг, 2,7 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли формальдегид (323 мг, 3,2 ммоль, 30% в воде) и триацетоксиборгидрид натрия (857 мг, 4,1 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Гасили реакцию, добавляя воду (100 мл), и экстрагировали водный слой дихлорметаном (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 3-хлор-2-метокси-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-5-нитропиридина (500 мг, выход 68%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 274 $[M+H]^+$.

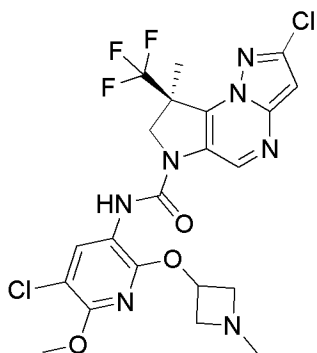
Стадия 6: 5-хлор-6-метокси-2-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-3-амин



В раствор 3-хлор-2-метокси-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-5-нитропиридина (500 мг, 1,8 ммоль) и NH_4Cl (293 мг, 5,4 ммоль) в этаноле (40 мл) и воде (12 мл) добавляли Fe (510 мг, 9,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Фильтровали смесь через подложку с диатомитовой землей и промывали подложку этилацетатом (50 мл). Концентрировали фильтрат в вакууме. Разбавляли остаток водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюента с получением 5-хлор-6-метокси-2-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-3-амин (180 мг, выход 37%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 244 $[M+H]^+$.

Стадия 7: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-метокси-2-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-

е]пиримидин-6-карбоксамид.

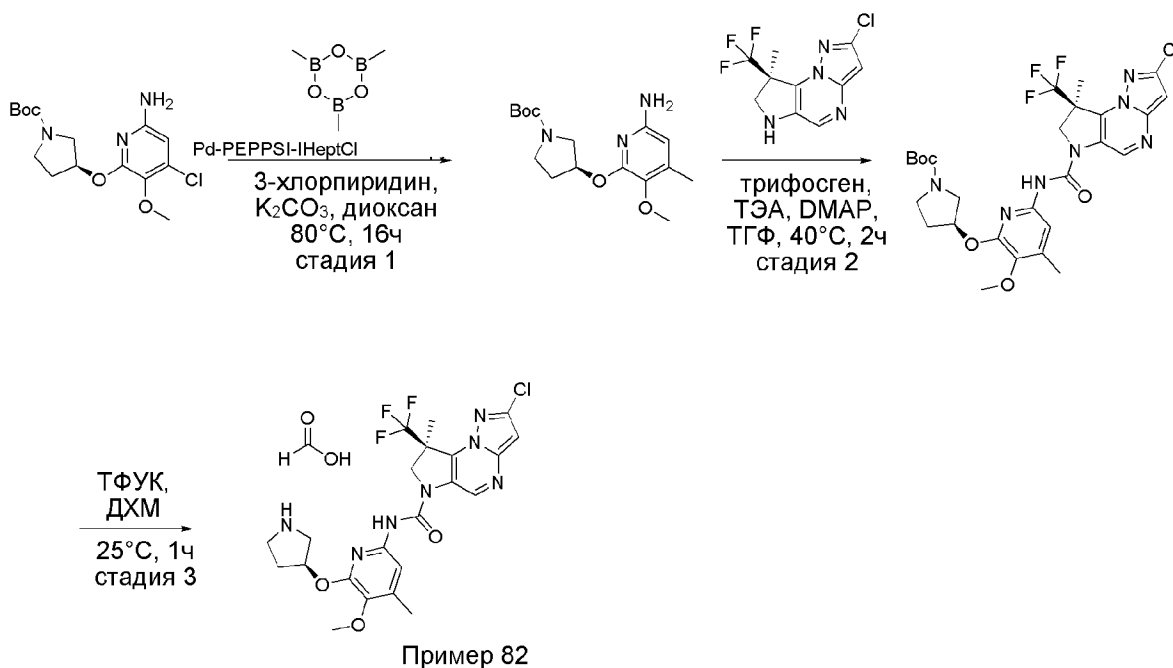


Пример 81

Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 **способа М1** с использованием 5-хлор-6-метокси-2-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-3-амин и **изомера 2 согласно способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 81** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 81: ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,30-5,38 (m, 1H), 4,73 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,16-4,22 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,69 (dd, $J=10,8, 5,2$ Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$

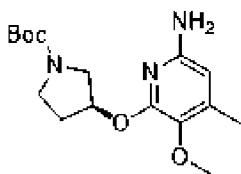
Способ Е3



Пример 82

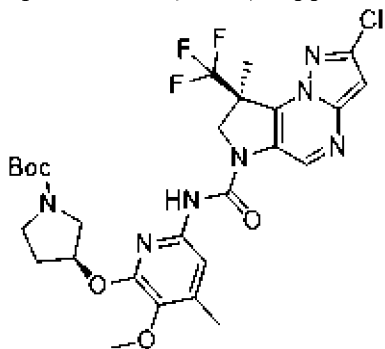
Пример 82: формиат (R)-2-хлор-N-(5-метокси-4-метил-6-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-(S)-3-((6-амино-3-метокси-4-метилпиридин-2-ил)окси)-пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-3-((6-амино-4-хлор-3-метокси-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 290,8 мкмоль; стадия 7 **способа Р2**) в диоксане (10 мл) по частям добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (219 мг, 1,8 ммоль), K_2CO_3 (80 мг, 581,7 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IHeptCl 3-хлорпиридин (28 мг, 29,1 мкмоль) при 25°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до 25°C концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-3-((6-амино-3-метокси-4-метилпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (50 мг, выход 16%) в виде желтого маслянистого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 6,24 (s, 1H), 5,50-5,52 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 4H), 2,17-2,21 (m, 5H), 1,47 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 324 $[M+H]^+$.

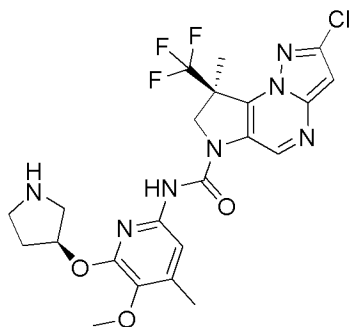
Стадия 2: трет-бутил-(S)-3-((6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамидо)-3-метокси-4-метилпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь трет-бутил-(S)-3-((6-амино-3-метокси-4-метилпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (40 мг, 123,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (22 мг, 74,2 мкмоль) и ТЭА (18,7 мг, 185,5 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (34 мг, 123,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (30 мг, 247,4 мкмоль) и ТЭА (125 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-3-((6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамидо)-3-метокси-4-метилпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (30 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 626 $[M+H]^+$

Стадия 3: формиат (R)-2-хлор-N-(5-метокси-4-метил-6-(((S)-пирролидин-3-

ил)окси)-пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

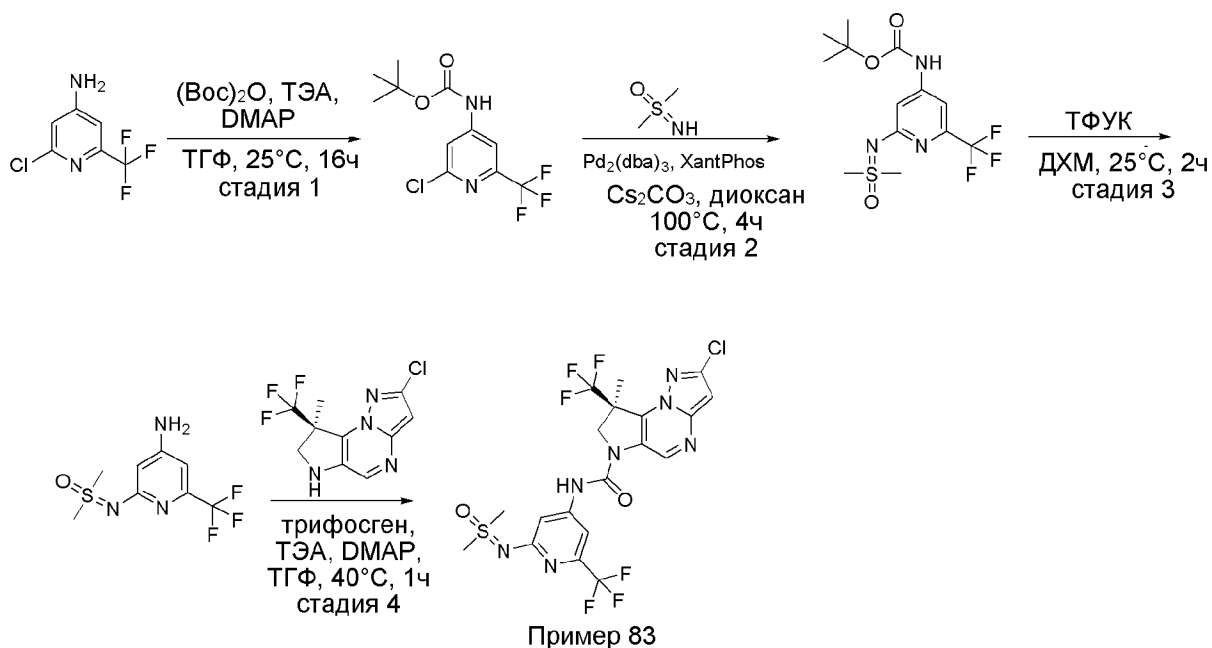


Пример 82

В раствор трет-бутил-(S)-3-((6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-3-метокси-4-метилпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (30 мг, 47,9 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли ТФУК (1 мл) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали неочищенный продукт (30 мг) путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением соединения согласно **примеру 82** (8,6 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. Эпимер соединения согласно **примеру 82** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу М1.

Пример 82: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,31 (s, 1H), 9,20-9,22 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,06 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,56-5,58 (m, 1H), 4,87-4,93 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,25-3,32 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,05-2,17 (m, 2H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

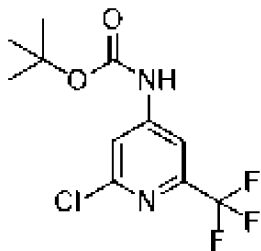
Способ F3



Пример 83: (R)-2-хлор-N-(2-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-6-

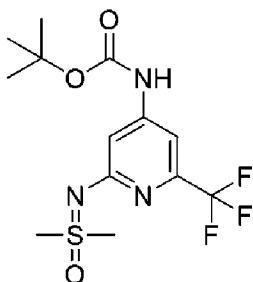
(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамат



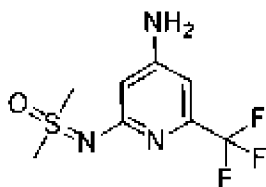
В перемешиваемый раствор 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (10 г, 50,9 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (16,7 г, 76,3 ммоль), ТЭА (12,9 г, 127,2 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (0,6 г, 5,1 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 83% петролейного эфира и 17% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (5,2 г, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 7,65 (s, 2H), 1,53 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z 297 [M+H] $^+$

Стадия 2: трет-бутил-(2-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамат



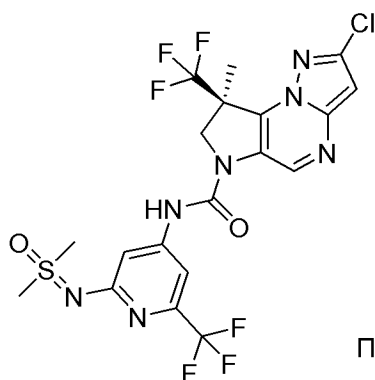
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (600 мг, 2,0 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли иминодиметил- λ^6 -сульфанон (226 мг, 2,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (186 мг, 0,2 ммоль), XantPhos (235 мг, 0,4 ммоль), Cs_2CO_3 (989 мг, 0,4 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 3 часов. Оставляли смесь охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(2-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (600 мг, выход 82%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 9,96 (s, 1H), 7,45 (d, J=3 Гц, 1H), 6,88 (d, J=3 Гц, 1H), 3,38 (s, 6H), 1,49 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z 354 [M+H] $^+$.

Стадия 3: ((4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имино)диметил- λ^6 -сульфанон



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(2-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (100 мг, 282,5 мкмоль) в дихлорметане (9,6 мл) добавляли ТФУК (2,4 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением ((4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имино)диметил-λ⁶-сульфанона (60 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 254 [M+H]⁺.

Стадия 4: (R)-2-хлор-N-(2-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



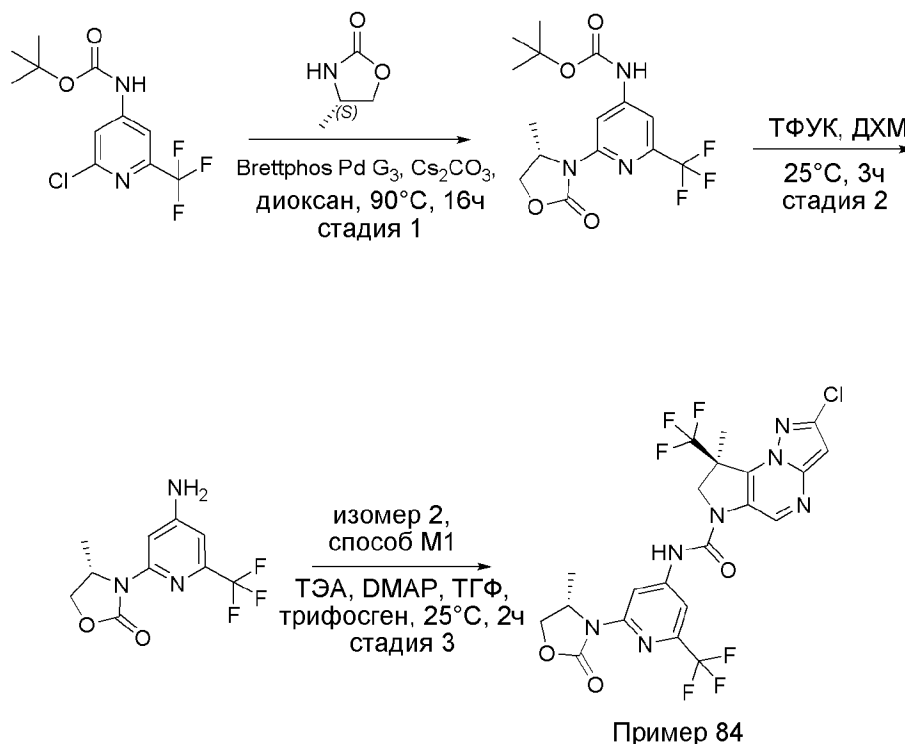
Пример 83

В перемешиваемый раствор ((4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имино)-диметил-λ⁶-сульфанона (42 мг, 166 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (20 мг, 65,2 мкмоль) и ТЭА (17 мг, 163 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (30 мг, 109 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (111 мг, 1,1 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (27 мг, 218 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 12 часов. Выливали смесь в воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х 40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(2-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (26 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 83** можно получать аналогично с

использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

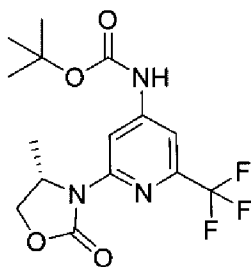
Пример 83: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,35 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,50 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,84 (d, $J=12$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=12$ Гц, 1H), 3,41 (s, 6H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ G3



Пример 84: (R)-2-хлор-8-метил-N-(2-((S)-4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

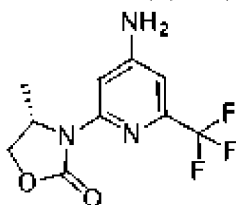
Стадия 1: трет-бутил-(S)-(2-(4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамат



В раствор трет-бутил-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (200 мг, 675,6 мкмоль; стадия 1 **способа F3**), (S)-4-метилоксазолидин-2-она (69 мг, 675,6 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (439 мг, 1,3 ммоль), Brettphos Pd G3 (13 мг, 135,1 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×60 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и

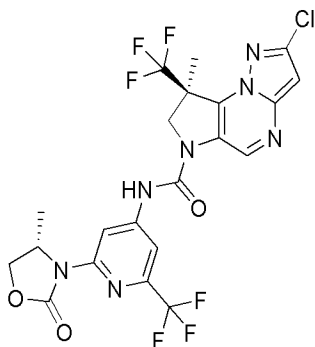
концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-(2-(4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (120 мг, выход 50%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,34 (s, 1H), 8,45 (d, $J=3$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=3$ Гц, 1H), 4,79-4,84 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,37 (d, $J=6$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (S)-3-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-метилоксазолидин-2-он



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-(2-(4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (120 мг, 332,1 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) по частям добавляли ТФУК (2 мл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 93% дихлорметана и 7% метанола в качестве элюента с получением (S)-3-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-метилоксазолидин-2-она (80 мг, выход 60%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-2-хлор-8-метил-N-(2-((S)-4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

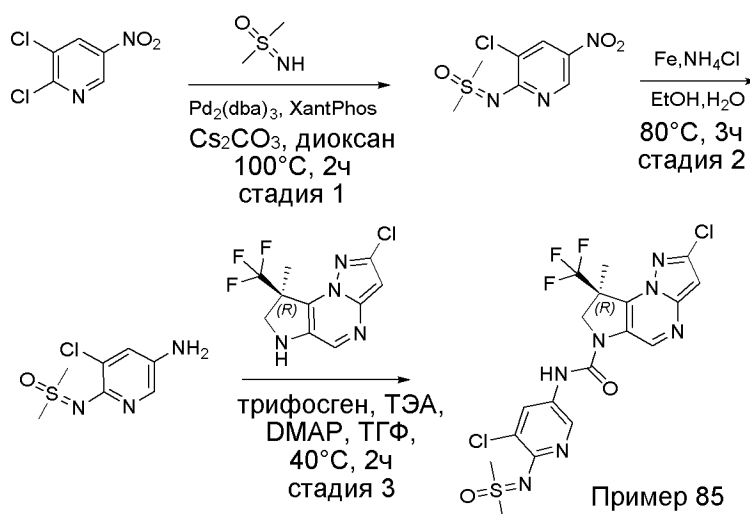


Пример 84

Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 **способа М1** с использованием (S)-3-(4-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-метилоксазолидин-2-она и **изомера 2 согласно способу М1**. Эпимер соединения согласно **примеру 84** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

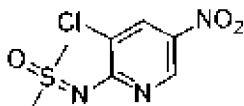
Пример 84: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 4,56-4,59 (m, 1H), 4,31 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,40 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ НЗ



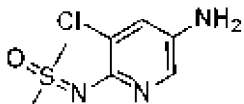
Пример 85: *(R)*-2-хлор-N-(5-хлор-6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид.

Стадия 1: ((3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)имино)диметил- λ^6 -сульфанон



В перемешиваемый раствор метил-2,3-дихлор-5-нитропиридина (1,0 г, 5,2 ммоль) и иминодиметил- λ^6 -сульфанона (579,2 мг, 6,2 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (474,6 мг, 518,1 мкмоль), XantPhos (599,0 мг, 1,1 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,5 г, 7,7 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Гасили реакцию, добавляя воду (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением ((3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)имино)-диметил- λ^6 -сульфанона (700 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,96 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,47 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

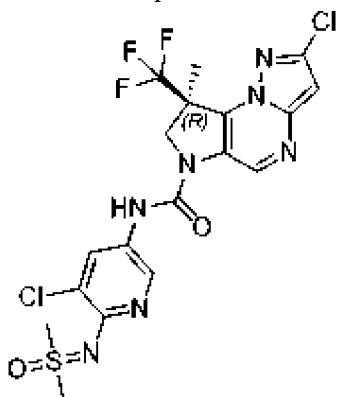
Стадия 2: ((5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)имино)диметил- λ^6 -сульфанон



В раствор ((3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)имино)диметил- λ^6 -сульфанона (300 мг, 1,2 ммоль) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли Fe (335 мг, 6,0 ммоль) и NH_4Cl (194 мг, 3,6 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 3 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (50 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×50 мл). Сушили

объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением ((5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)имино)диметил- λ^6 -сульфанона (200 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,65 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,36 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

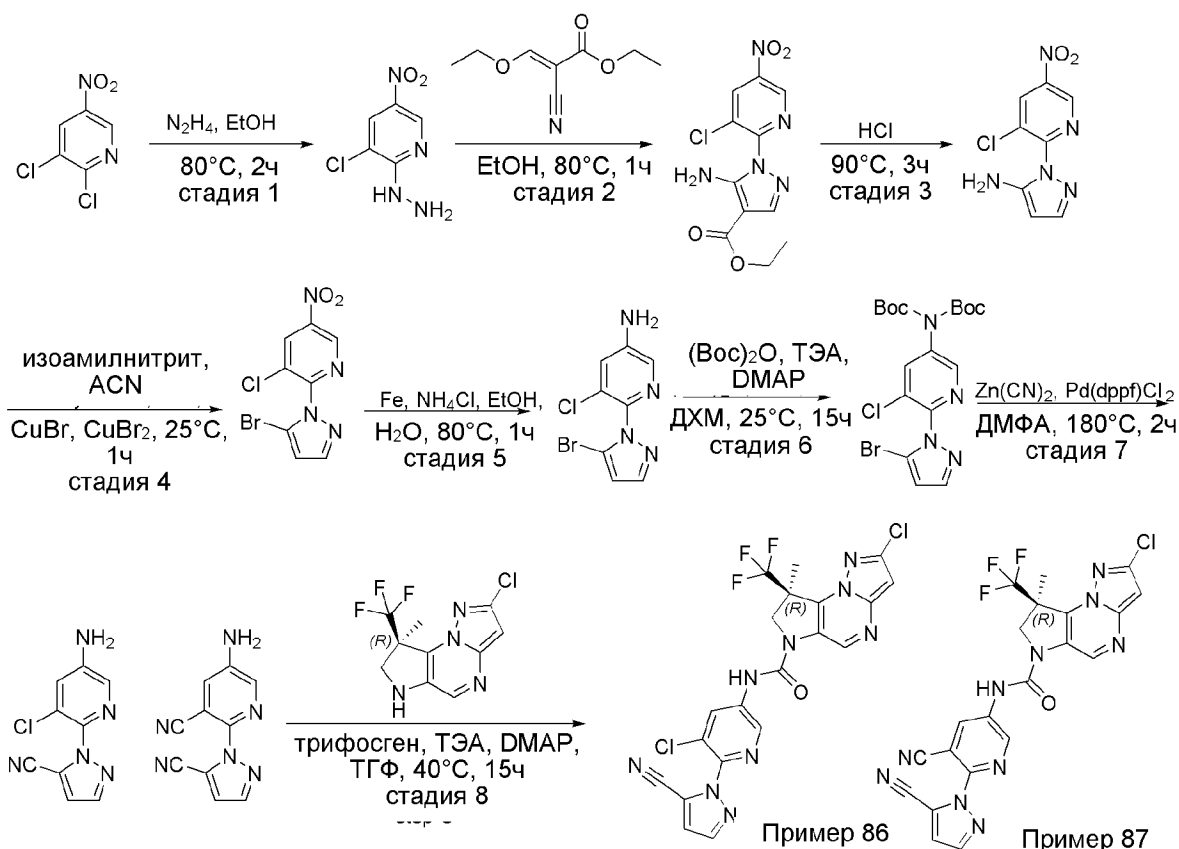
Стадия 3: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (20 мг, 72,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (13 мг, 43,4 мкмоль) и ТЭА (11 мг, 108,4 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор ((5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)имино)-диметил- λ^6 -сульфанона (16 мг, 72,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 144,6 мкмоль) и ТЭА (73 мг, 723,0 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (1,6 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 85** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

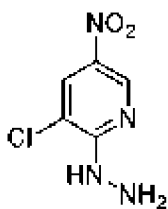
Пример 85: ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,34 (s, 1H), 8,18 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,72 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,43 (s, 6H), 2,03 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ I3



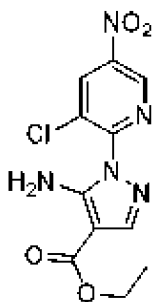
Примеры 86 и 87: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (R)-2-хлор-N-(5-циано-6-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-хлор-2-гидразинил-5-нитропиридин



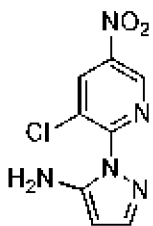
В перемешиваемую смесь 2,3-дихлор-5-нитропиридина (15,0 г, 77,7 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли гидрат гидразина (48,6 г, 777,2 ммоль, 80%) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 2 часов. Собирали осажденный продукт путем фильтрования, а затем перекристаллизовывали из этанола (200 мл) с получением 3-хлор-2-гидразинил-5-нитропиридина (12,0 г, выход 81%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 189 $[M+H]^+$.

Стадия 2: этил-5-амино-1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



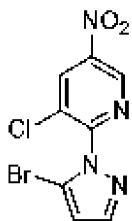
Перемешивали раствор 3-хлор-2-гидразинил-5-нитропиридина (12,0 г, 63,6 ммоль) и этил-(*E*)-2-циано-3-этоксикарилата (10,7 г, 63,6 ммоль) в этаноле (80 мл) при 80°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до 25°C и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% петролейного эфира и 80% этилацетата в качестве элюента с получением этил-5-амино-1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (14 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,31 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 9,05 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,78 (ушир., 2H), 4,21 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,26 (d, *J*=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 312 [M+H]⁺.

Стадия 3: 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин



Перемешивали раствор этил-5-амино-1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (3,1 г, 9,9 ммоль) в концентрированной хлороводородной кислоте (80 мл) при 90°C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Доводили pH до 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали смесь этилацетатом (3×55 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амина (1,1 г, выход 46%) в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,25 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 8,96 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,43 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,91 (ушир., 2H), 5,46 (d, *J*=2,4 Гц, 1H). ЖХ-МС: *m/z* 240 [M+H]⁺.

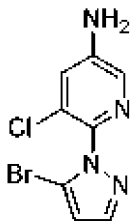
Стадия 4: 2-(5-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлор-5-нитропиридин



В перемешиваемую смесь 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амина (640 мг, 2,6 ммоль) и изопентилнитрита (312 мг, 2,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл)

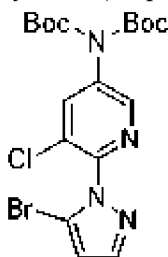
добавляли бромид меди (II) (596 мг, 2,6 ммоль) и бромид меди (I) (383 мг, 2,6 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Выливали полученную смесь в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×35 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 30% петролейного эфира и 70% этилацетата в качестве элюента с получением 2-(5-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлор-5-нитропиридина (360 мг, выход 44%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 303 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 6-(5-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор 2-(5-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлор-5-нитропиридина (1,2 г, 3,9 ммоль) в этаноле (24 мл) и воде (8 мл) добавляли Fe (656 мг, 11,7 ммоль) и NH_4Cl (1,0 г, 19,6 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Разбавляли смесь водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 30% петролейного эфира и 70% этилацетата в качестве элюента с получением 6-(5-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-амина (820 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 273 $[M+H]^+$

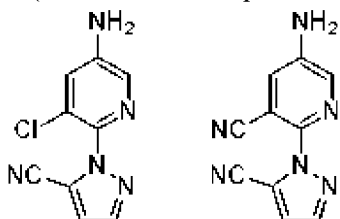
Стадия 6: трет-бутил-N-[6-(5-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил]-N-[(трет-бутокси)карбонил]карбамат



В перемешиваемый раствор 6-(5-бромпиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-амина (820 мг, 3,0 ммоль), ТЭА (910 мг, 8,9 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амина (73 мг, 599,6 мкмоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбонат (2,6 г, 11,9 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 15 часов. Концентрировали полученный раствор в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-N-[6-(5-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил]-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]карбамата (980 мг, выход 68%) в виде

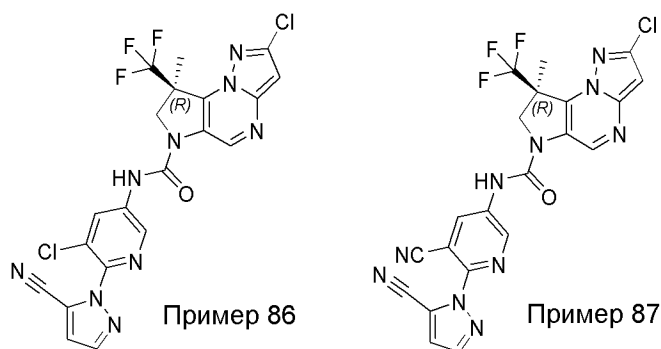
желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,35 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,4, 2,4$ Гц, 2H), 6,52 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 1,46 (s, 18H). ЖХ-МС: m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: смесь 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбонитрила и 5-амино-2-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)никотинитрила



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-N-[6-(5-бромпиразол-1-ил)-5-хлор-3-пиридил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (800 мг, 1,7 ммоль) в N, N-диметилформамиде (12 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (396 мг, 3,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (276 мг, 337,7 мкмоль) в атмосфере азота. Грели реакционную смесь в микроволновом реакторе при 180°C в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (100 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением смеси 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбонитрила и 5-амино-2-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)никотинитрила (170 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 220 и 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (R)-2-хлор-N-(5-циано-6-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



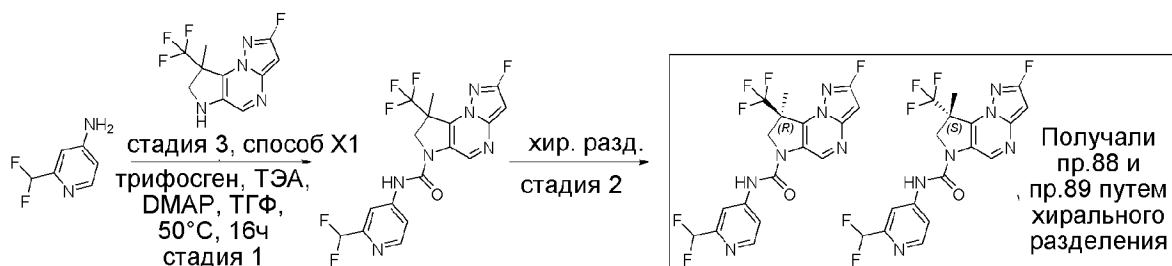
В смесь 2-(5-амино-3-хлор-2-пиридил)пиразол-3-карбонитрила и 5-амино-2-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (170 мг, 819,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли ТЭА (62 мг, 614,7 мкмоль) и трифосген (73 мг, 245,9 мкмоль). Перемешивали смесь в течение 30 минут при 25°C , а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (91 мг, 327,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (415 мг, 4,1 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин

(100 мг, 819,6 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 15 часов. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 60 мг неочищенного продукта. Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-циано-6-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (**пример 87**; 5,6 мг, выход 0,5%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(5-циано-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (**пример 86**; 22,0 мг, выход 2,1%) в виде белого твердого вещества. Энантиомеры соединений согласно **примеру 86** и **примеру 87** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу М1.

Пример 86: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,75 (ушир., 1H), 9,36 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,85 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,30 (d, J=11,4 Гц, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 522 [M+H]⁺.

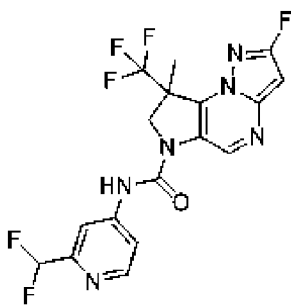
Пример 87: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,76 (ушир., 1H), 9,36 (s, 1H), 8,94 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,83 (d, J=11,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=11,4 Гц, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 513 [M+H]⁺.

Способ J3



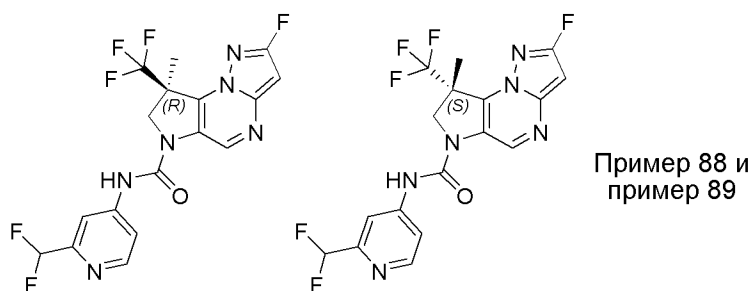
Пример 88 и 89: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*R*)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (*S*)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

Стадия 1: N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор 2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (стадия 3 **способа Х1**) (40 мг, 154 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли трифосген (30 мг, 102 мкмоль) и ТЭА (26 мг, 256 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2-(дифторметил)пиридин-4-амина (25 мг, 171 мкмоль) в ТГФ (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (173 мг, 1,7 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (31 мг, 256 мкмоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (20 мг, выход 30%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 431 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Разделение энантиомеров с получением (*R*)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (*S*)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

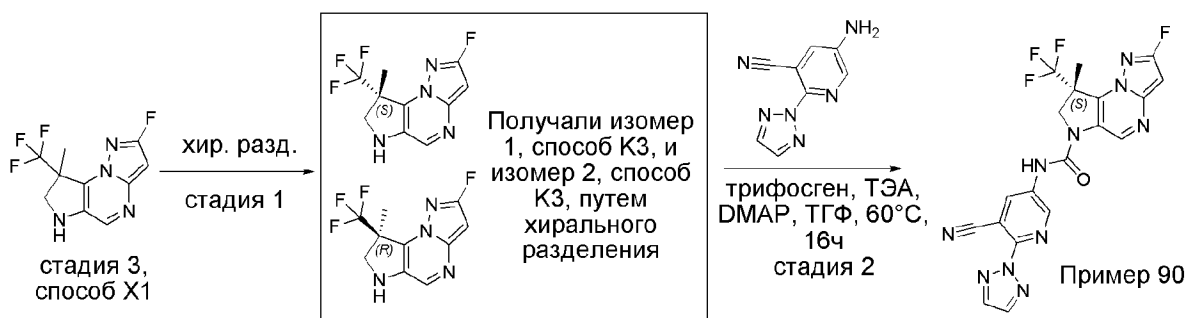


Подвергали образец, содержащий 20 мг N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида, очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: Lux 5u Cellulose-4, 2,12*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В в течение 21 минуты; 220/254 нм; RT1: 12,058; RT2: 17,004; объем пробы: 1,5 мл; число циклов: 4). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 88** (9,8 мг, выход 13%) в виде беловатого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 89** (6,5 мг, выход 9%) в виде беловатого твердого вещества.

Пример 88: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,76 (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

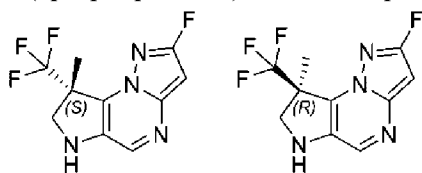
Пример 89: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,39 (s, 1H), 8,56 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,67 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ К3



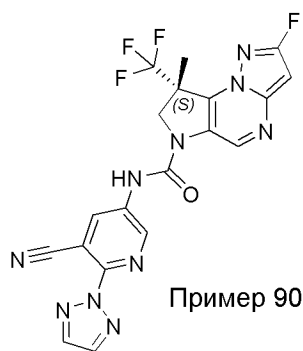
Пример 90: (*S*)-*N*-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: Разделение энантиомеров с получением (*S*)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина и (*R*)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина



Подвергали рацемическую смесь 2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (стадия 3 **способа X1**; 500 мг) очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IG, 3*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: МЕОН (0,1% 2М NH_3 -МЕОН); расход: 100 мл/мин; градиент: 20% В; 220 нм; RT_1 : 2,13; RT_2 : 3,52; объем пробы: 4,8 мл; число циклов: 5). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер (RT 2,13 мин) с получением **изомера 1 согласно способу К3** (150 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер (RT 3,52 мин) с получением **изомера 2 согласно способу К3** (100 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества. Затем оба изомера обрабатывали по отдельности в условиях стадии 4 **способа X1** для превращения в соединения согласно **примеру 38** и **примеру 39**, соответственно. Соединение согласно **примеру 39** было получено из **изомера 2 согласно способу К3**.

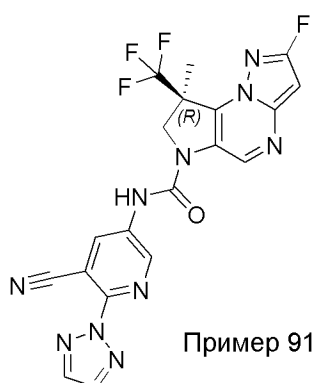
Стадия 2: (*S*)-*N*-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 1** согласно способу КЗ (30 мг, 115,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (20 мг, 69,2 мкмоль) и ТЭА (17 мг, 173,0 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрила (43 мг, 230,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (21 мг, 173,0 мкмоль) и ТЭА (117 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*S*)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (3,6 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества.

Пример 90: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (s, 2H), 6,69 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,83 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,28 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 473 [M+H]⁺.

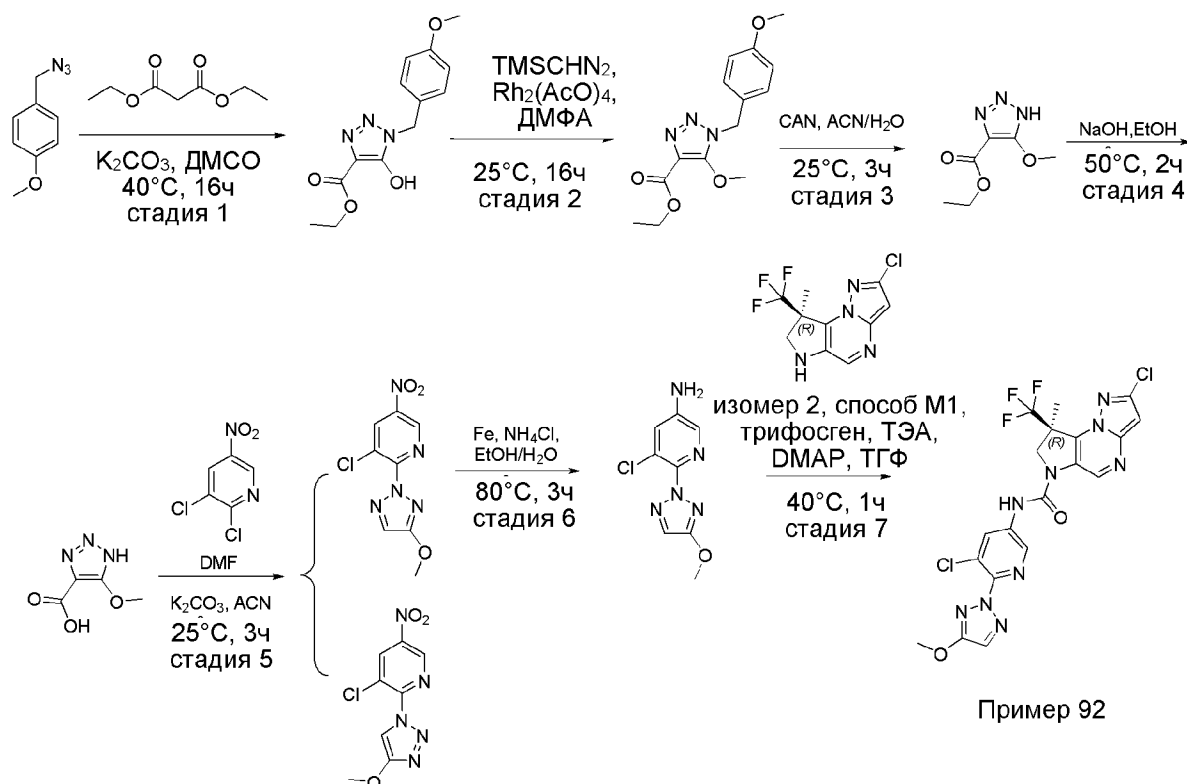
Пример 91: (*R*)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 способа КЗ с использованием 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрила и **изомера 2** согласно способу КЗ.

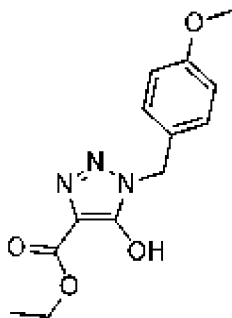
Пример 91: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,76 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,72 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,30 (s, 2H), 6,70 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,84 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,30 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 473 [M+H]⁺.

Способ L3



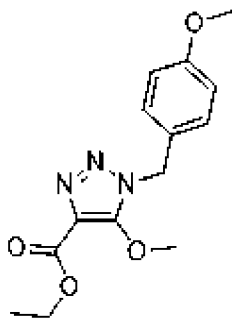
Пример 92: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-метокси-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: этил-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



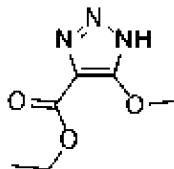
В перемешиваемую смесь 1-(азидометил)-4-метоксибензола (4,0 г, 24,5 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли K_2CO_3 (13,5 г, 98,1 ммоль) и диэтилмалонат (5,5 г, 34,3 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию, добавляя HCl (70 мл, 5 М). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Собирали твердое вещество путем фильтрования с получением этил-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (4,7 г, выход 69%) в виде беловатого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,94 (s, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 6,86-6,91 (m, 2H), 4,44-4,51 (m, 2H), 4,30 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 278 $[M+H]^+$.

Стадия 2: этил-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



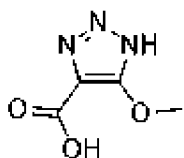
В перемешиваемую смесь этил-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (6,0 г, 21,6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (120 мл) добавляли $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ (68 мг, 246,7 мкмоль) и раствор (триметилсилил)диазومتана (741 мг, 6,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до 0°C и гасили реакцию, добавляя метанол (10 мл), ледяную уксусную кислоту (1 мл) и воду (100 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (3×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением этил-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (3,4 г, выход 54%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,24-7,29 (m, 2H), 6,86-6,91 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,42 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,43 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: этил-5-метокси-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



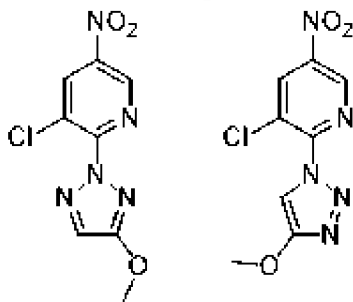
В раствор этил-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (3,0 г, 10,3 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) и воде (7 мл) добавляли CAN (5,6 г, 10,3 ммоль). Перемешивали полученный раствор при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Растворяли остаток в воде (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением этил-5-метокси-1H-триазол-4-карбоксилата (1,3 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 12,69 (ушир., 1H), 4,49 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 1,43 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 172 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 5-метокси-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



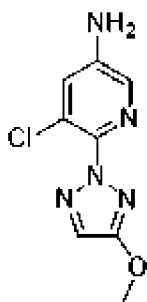
В перемешиваемый раствор этил-5-метокси-1Н-триазол-4-карбоксилата (560 мг, 3,3 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли NaOH (785 мг, 19,2 ммоль) в H₂O (3 мл). Перемешивали полученный раствор при 50°C в течение 2 часов. Доводили pH до 3 при помощи HCl (6M). Экстрагировали смесь этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-метокси-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (460 мг, выход 98%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 4,02 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 144 [M+H]⁺.

Стадия 5: 3-хлор-2-(4-метокси-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-нитропиридин и 3-хлор-2-(4-метокси-1Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-нитропиридин



Перемешивали смесь 5-метокси-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (400 мг, 2,8 ммоль) в N, N-диметилформамиде (8 мл) при 130°C в течение 4 часов. В раствор добавляли K₂CO₃ (2,4 г, 17,4 ммоль) и 2,3-дихлор-5-нитропиридин (600 мг, 3,1 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (100 мл), экстрагировали смесь этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением 3-хлор-2-(4-метокси-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-нитропиридина (100 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,75 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,14 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 256 [M+H]⁺, и 3-хлор-2-(4-метокси-1Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-нитропиридина (60 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,29 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,81 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,11 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 256 [M+H]⁺.

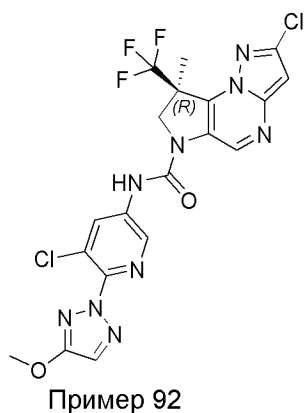
Стадия 6: 5-хлор-6-(4-метокси-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



В раствор 3-хлор-2-(4-метокси-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-нитропиридина (100 мг, 391,2 мкмоль) в этаноле (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли Fe (65 мг, 1,3 ммоль) и NH₄Cl (104

мг, 2,3 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 3 часов. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат в вакууме, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюента с получением 5-хлор-6-(4-метокси-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (60 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,93 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 226 [M+H]⁺.

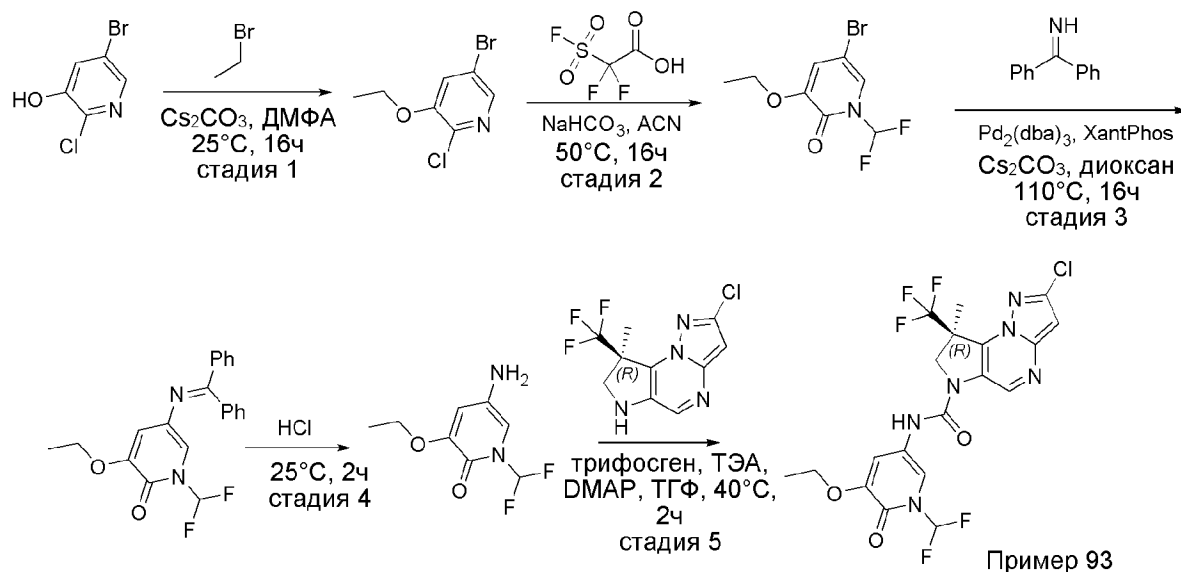
Стадия 7: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-метокси-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 **способа А2** с использованием 5-хлор-6-(4-метокситриазол-2-ил)пиридин-3-амина и **изомера 2 согласно способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 92** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

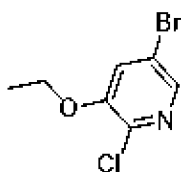
Пример 92: ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,86 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,31 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 528 [M+H]⁺.

Способ МЗ



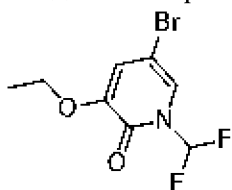
Пример 93: *(R)*-2-хлор-N-(1-(дифторметил)-5-этокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-2-хлор-3-этоксипиридин



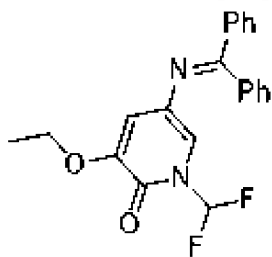
В перемешиваемую смесь 5-бром-2-хлорпиридин-3-ола (1,7 г, 8,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,0 г, 12,2 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) по каплям добавляли бромэтан (1,1 г, 9,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением 5-бром-2-хлор-3-этоксипиридина (1,7 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,11 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,51 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-бром-1-(дифторметил)-3-этоксипиридин-2(1H)-он



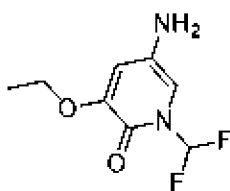
В перемешиваемый раствор 5-бром-2-хлор-3-этоксипиридина (1,0 г, 4,1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли NaHCO_3 (418 мг, 5,0 ммоль) и 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (2,2 г, 12,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением 5-бром-1-(диформетил)-3-этоксипиридин-2(1H)-она (690 мг, выход 61%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (t, $J=60,0$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,02 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,49 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 1-(диформетил)-5-((дифенилметилден)амино)-3-этоксипиридин-2(1H)-он



В смесь 5-бром-1-(диформетил)-3-этоксипиридин-2(1H)-она (500 мг, 1,8 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли дифенилметанимин (662 мг, 3,7 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (568 мг, 548 мкмоль), Xantphos (317 мг, 548 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,8 г, 5,5 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 16 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением 1-(диформетил)-5-((дифенилметилден)амино)-3-этоксипиридин-2(1H)-она (330 мг, выход 49%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

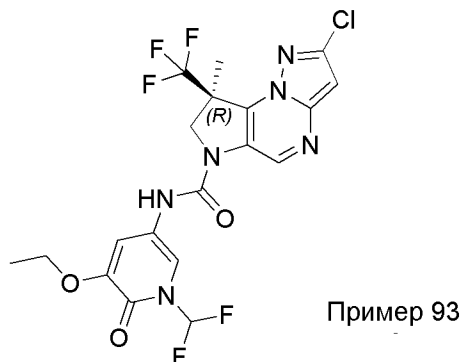
Стадия 4: 5-амино-1-(диформетил)-3-этоксипиридин-2(1H)-он



В раствор 1-(диформетил)-5-((дифенилметилден)амино)-3-этоксипиридин-2(1H)-она (330 мг, 895,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли хлороводородную кислоту (5 мл, 1 M). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (5 мл). Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×5 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 5-амино-1-(диформетил)-3-этоксипиридин-2(1H)-она (180 мг, выход 81%) в виде красного твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (t,

$J=60,0$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,32 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,00 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,48 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 205 $[M+H]^+$.

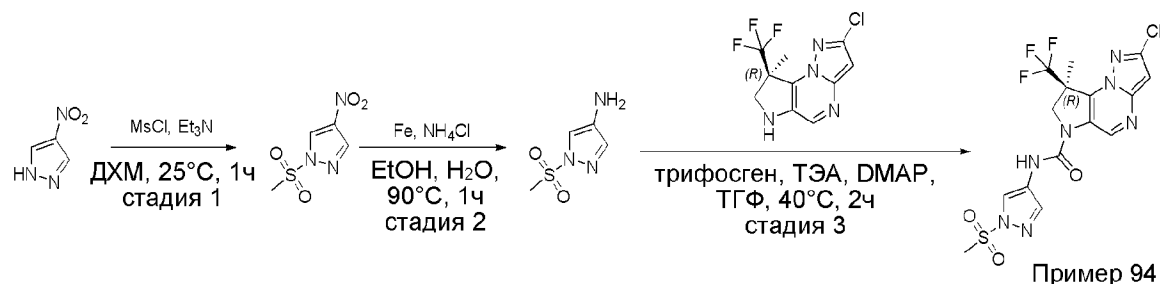
Стадия 6: (*R*)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)-5-этокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу M1** (56 мг, 204,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (30 мг, 102,0 мкмоль) и ТЭА (31 мг, 306,1 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-амино-1-(дифторметил)-3-этоксипиридин-2(1H)-она (50 мг, 244,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (50 мг, 408,1 мкмоль) и ТЭА (206 мг, 2,0 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)-5-этокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (5,0 мг, выход 5%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 93** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

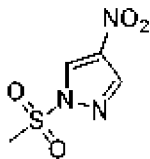
Пример 93: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,94 (t, $J=60,0$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,70 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,99 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,36 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 507 $[M+H]^+$.

Способ N3



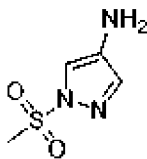
Пример 94: (R)-2-хлор-8-метил-N-(1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 1-(метилсульфонил)-4-нитро-1H-пиразол



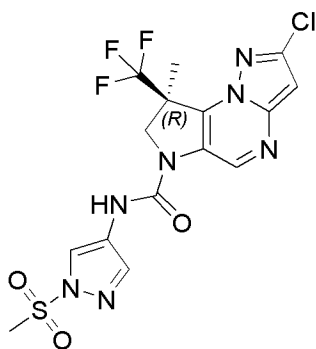
В перемешиваемый раствор 4-нитро-1H-пиразола (1,0 г, 8,8 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли ТЭА (1,3 г, 13,3 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,2 г, 10,6 ммоль) при 25°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию, добавляя воду (100 мл). Экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением 1-(метилсульфонил)-4-нитро-1H-пиразола (1,4 г, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 3,76 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 192 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-амин



В раствор 1-(метилсульфонил)-4-нитро-1H-пиразола (300 мг, 1,6 ммоль) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли NH₄Cl (420 мг, 7,9 ммоль) и Fe (263 мг, 4,7 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 1 часа. После охлаждения до 25°C фильтровали смесь. Выливали фильтрат в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-амин (190 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,31 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 162 [M+H]⁺.

Стадия 3: (R)-2-хлор-8-метил-N-(1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

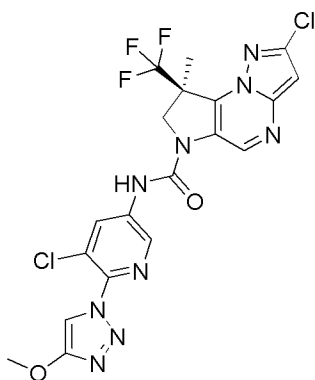


Пример 94

Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 2 **способа О1** с использованием 1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-амин и **изомера 2** согласно **способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 94** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

Пример 94: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,58 (ушир., 1H), 9,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,69 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 95: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-метокси-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

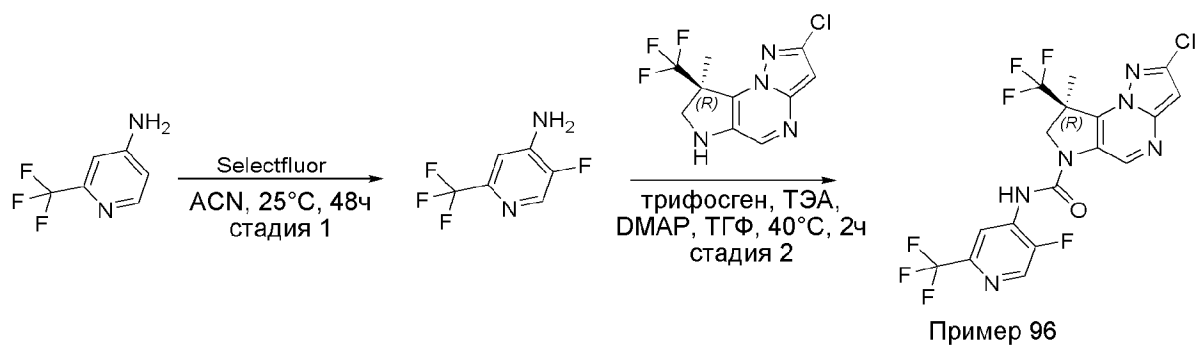


Пример 95

Получали указанное в заголовке соединение согласно стадиям 6 и 7 **способа L3** с использованием 3-хлор-2-(4-метокси-1H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-нитропиридина и **изомера 2** согласно **способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 95** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

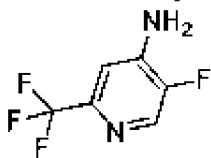
Пример 95: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,76 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,86 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ ОЗ



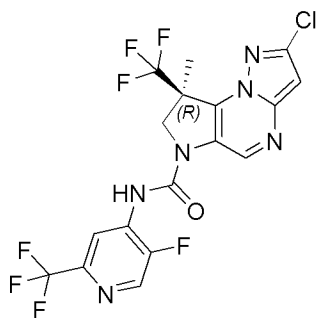
Пример 96: (R)-2-хлор-N-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-амин



В перемешиваемый раствор 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (3 г, 18,5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли тетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-1,4-дииа (14 г, 40,7 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 48 часов. Удаляли растворитель в вакууме. К остатку добавляли этилацетат (50 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×50 мл). Концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением 5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-амина (310 мг, выход 8%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 8,26 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,66 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 181 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (R)-2-хлор-N-(5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

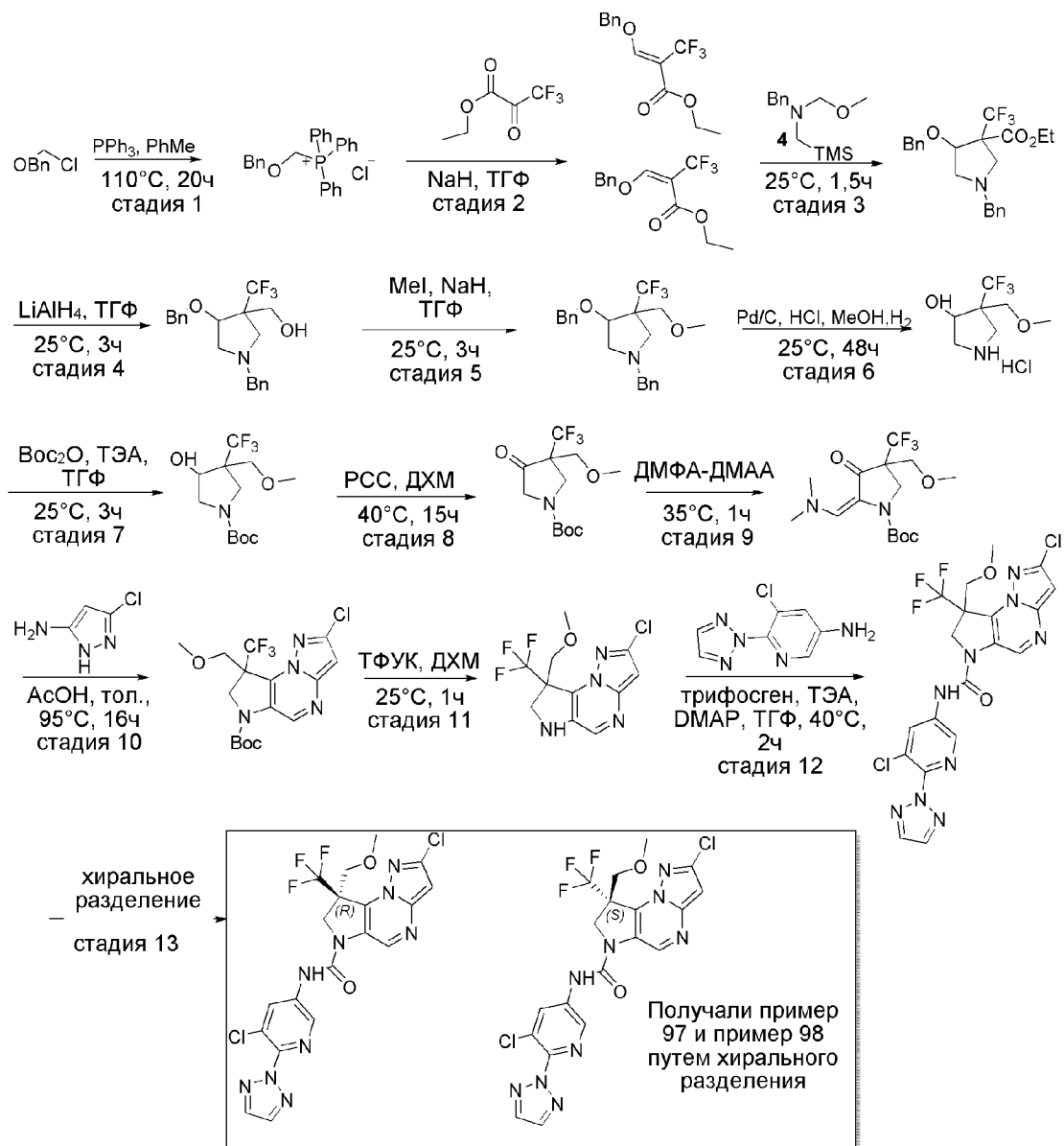


Пример 96

Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 3 **способа О1** с использованием 5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-амин и **изомера 2** согласно **способу М1**. Энантиомер соединения согласно **примеру 96** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

Пример 96: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,76 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,96 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

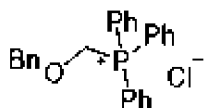
Способ Р3



Пример 97 и 98: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей **(R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксаимид** и **(S)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-**

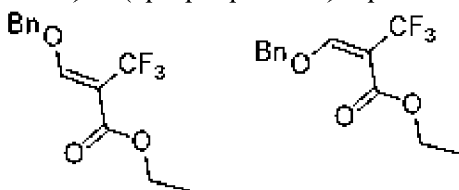
а)пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: хлорид ((бензилокси)метил)трифенилфосфония



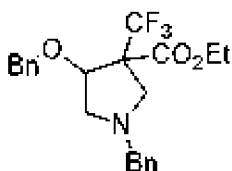
В перемешиваемый раствор ((хлорметокси)метил)бензола (50 г, 319,3 ммоль) в толуоле (100 мл) медленно добавляли трифенилфосфан (92,1 г, 351,2 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 20 часов. Фильтровали смесь и промывали твердое вещество 50 мл петролейного эфира с получением хлорида ((бензилокси)метил)трифенилфосфония (90 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 383 $[M-Cl]^+$.

Стадия 2: этил-(*Z*)-3-(бензилокси)-2-(трифторметил)акрилат и этил-(*E*)-3-(бензилокси)-2-(трифторметил)акрилат



В смесь хлорида ((бензилокси)метил)трифенилфосфония (20,0 г, 47,7 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) по частям добавляли NaH (1,9 г, 47,7 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Затем по каплям добавляли раствор этил-3,3,3-трифтор-2-оксипропаноата (6,50 г, 38,2 ммоль) в ТГФ (50 мл). Перемешивали полученную смесь при 50°C в течение 15 часов. Гасили реакцию водой (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением смеси этил-(*Z*)-3-(бензилокси)-2-(трифторметил)акрилата и этил-(*E*)-3-(бензилокси)-2-(трифторметил)акрилата (2,5 г, выход 10%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 275 $[M+H]^+$.

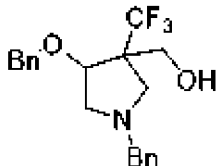
Стадия 3: этил-1-бензил-4-(бензилокси)-3-(трифторметил)пирролидин-3-карбоксилат



В перемешиваемую смесь этил-(*Z*)-3-(бензилокси)-2-(трифторметил)акрилата и этил-(*E*)-3-(бензилокси)-2-(трифторметил)акрилата (3,6 г, 13,1 ммоль) в *N*-(метоксиметил)-1-фенил-*N*-(триметилсилилметил)метанамине (4,7 г, 19,7 ммоль) по каплям добавляли ТФУК (150 мг, 1,3 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (100 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3×100 мл).

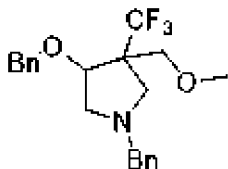
Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением этил-1-бензил-4-бензилокси-3-(трифторметил)пирролидин-3-карбоксилата (3,6 г, выход 68%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 408 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (1-бензил-4-(бензилокси)-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)метанол



В перемешиваемый раствор этил-1-бензил-4-(бензилокси)-3-(трифторметил)пирролидин-3-карбоксилата (2,8 г, 6,8 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (313 мг, 8,2 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (10 мл) и отфильтровывали твердое вещество. Экстрагировали фильтрат этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением (1-бензил-4-(бензилокси)-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)метанола (1,9 г, выход 75%) в виде желтого маслянистого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,22-7,33 (m, 10H), 4,62 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,11 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,77 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,54-3,63 (m, 3H), 3,04-3,08 (m, 1H), 2,64-2,73 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 366 $[M+H]^+$.

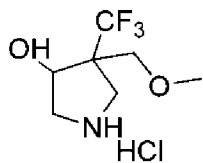
Стадия 5: 1-бензил-4-(бензилокси)-3-(метоксиметил)-3-(трифторметил)пирролидин



В раствор (1-бензил-4-(бензилокси)-3-(трифторметил)пирролидин-3-ил)метанола (1,9 г, 5,4 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) по частям добавляли NaN (260 мг, 6,5 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Затем по каплям добавляли йодметан (1,2 г, 8,1 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением 1-бензил-4-(бензилокси)-3-(метоксиметил)-3-(трифторметил)пирролидина (1,7 г, выход 83%) в виде желтого маслянистого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,23-7,36 (m, 10H), 4,68 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,08-4,14

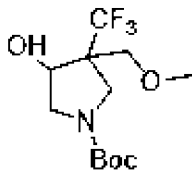
(m, 1H), 3,67 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,57 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,52 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,35-3,38 (m, 4H), 3,12-3,16 (m, 1H), 2,71 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,64 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,46-2,51 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 380 $[M+H]^+$.

Стадия 6: гидрохлорид 4-(метоксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола



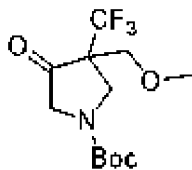
В раствор 1-бензил-4-бензилокси-3-(метоксиметил)-3-(трифторметил)пирролидина (1,8 г, 4,7 ммоль) и HCl (4,7 мл, 1M (MeOH)) в метаноле (50 мл) добавляли Pd/C (1,8 г, 10%). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 48 часов в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением гидрохлорида 4-(метоксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (1,1 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 2H), 6,15 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,37-4,43 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,31-3,34 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,05 (dd, $J=5,2, 12,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 200 $[M+H-HCl]^+$.

Стадия 7: *трет*-бутил-4-гидрокси-3-(метоксиметил)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В раствор гидрохлорида 4-(метоксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (1,1 г, 4,7 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,5 г, 7,0 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли триэтиламин (2,4 г, 23,3 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при 25°C. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2×20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-4-гидрокси-3-(метоксиметил)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, выход 86%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 300 $[M+H]^+$.

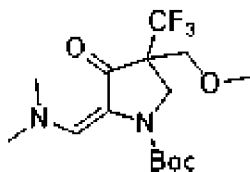
Стадия 8: *трет*-бутил-3-(метоксиметил)-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В смесь *трет*-бутил-4-гидрокси-3-(метоксиметил)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,7 ммоль) и силикагеля (360 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли

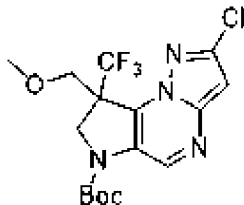
РСС (360 мг, 1,7 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 15 часов. Гасили реакцию водой (30 мл) и экстрагировали смесь дихлорметаном (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-3-(метоксиметил)-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (515 мг, выход 31%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,79-4,14 (m, 5H), 3,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 242 [M+H-C₄H₈]⁺.

Стадия 9: *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метилен)-4-(метоксиметил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



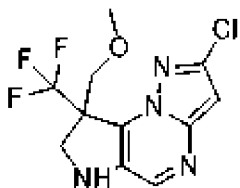
Перемешивали раствор *трет*-бутил-3-(метоксиметил)-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (515 мг, 1,7 ммоль) в ДМФА-ДМАА (10 мл) при 35°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метилен)-4-(метоксиметил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (610 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 353 [M+H]⁺.

Стадия 10: *трет*-бутил-2-хлор-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



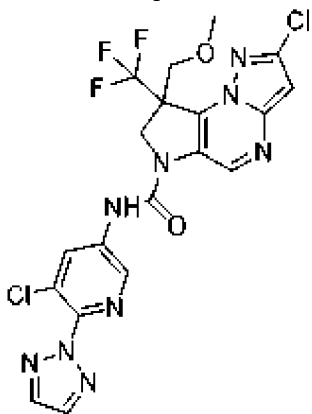
В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*E*)-2-((диметиламино)метилен)-4-(метоксиметил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (610 мг, 1,7 ммоль) в толуоле (20 мл) и уксусной кислоте (2 мл) добавляли 3-хлор-1H-пиразол-5-амин (203 мг, 1,7 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 95°C в течение 15 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением *трет*-бутил-2-хлор-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (45 мг, выход 6%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 407 [M+H]⁺.

Стадия 11: 2-хлор-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-2-хлор-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (45 мг, 110,6 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл). Экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 2-хлор-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (32 мг, выход 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

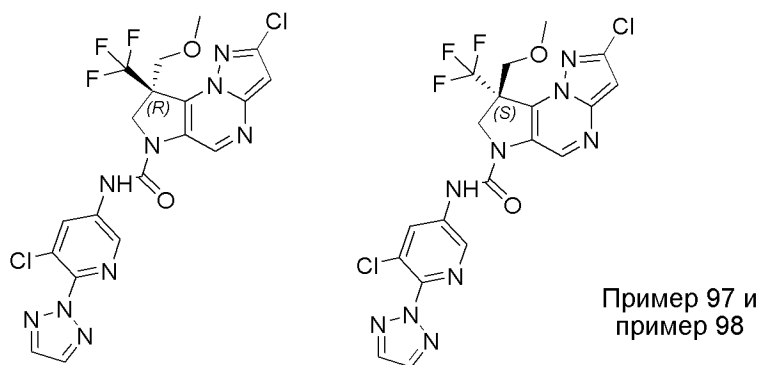
Стадия 12: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (27 мг, 88,0 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (18 мг, 60,7 мкмоль) и ТЭА (20 мг, 197,6 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2-хлор-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (34 мг, 176,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (50 мг, 409,3 мкмоль) и ТЭА (200 мг, 1,9 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-

дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (20 мг, выход 34%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,71 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,76 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,38 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 13: Разделение энантиомеров с получением (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

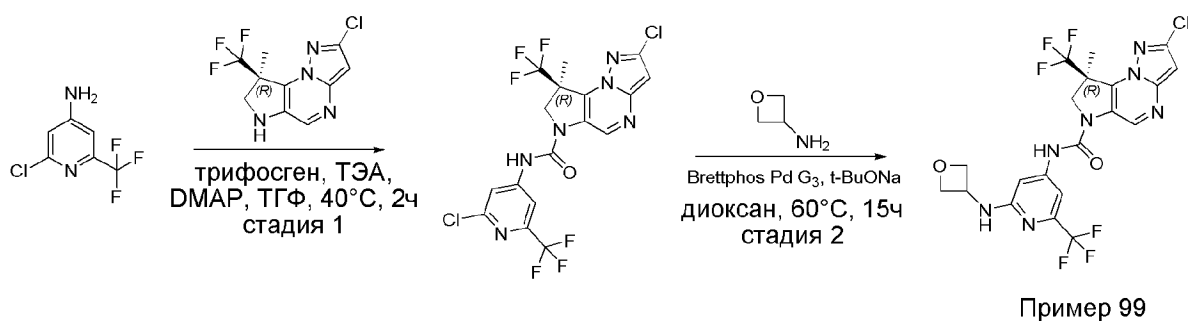


Подвергали образец, содержащий 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(метоксиметил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (20 мг), очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH_3 -MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30 В до 30 В в течение 13 минут; 220/254 нм; RT_1 : 9,734; RT_2 : 10,518; объем пробы: 0,3 мл; число циклов: 10. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 97** (3,8 мг, выход 19%) в виде беловатого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 98** (3,8 мг, выход 19%) в виде беловатого твердого вещества.

Пример 97: ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,71 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,76 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,38 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

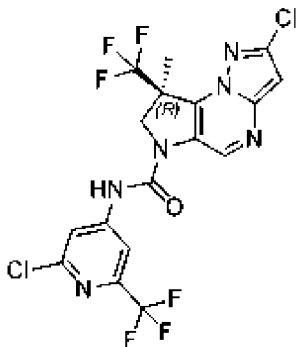
Пример 98: ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,71 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,76 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,38 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Q3



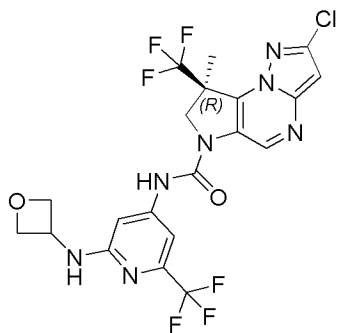
Пример 99: **(R)-2-хлор-8-метил-N-(2-(оксетан-3-иламино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид**

Стадия 1: **(R)-2-хлор-N-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид**



В перемешиваемый раствор 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-амина (200 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трифосген (181 мг, 610,5 мкмоль) и ТЭА (154 мг, 1,5 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (225 мг, 814,0 мкмоль). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (1,0 г, 10,2 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (248 мг, 2,0 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюента с получением **(R)-2-хлор-N-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксида** (350 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,99-8,05 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,82-4,85 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 499 [M+H]⁺.

Стадия 2: **(R)-2-хлор-8-метил-N-(2-(оксетан-3-иламино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид**

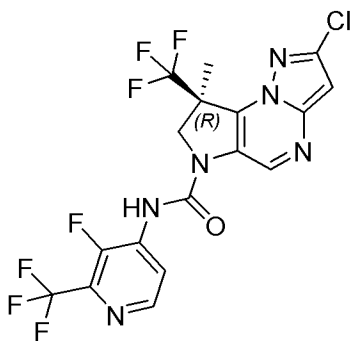


Пример 99

В перемешиваемую смесь (*R*)-2-хлор-N-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида (350 мг, 721,1 мкмоль) и *t*-BuONa (208 мг, 2,1 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли оксетан-3-амин (53 мг, 721,1 мкмоль) и Brettphos Pd G3 (130,7 мг, 144,2 мкмоль) при 25°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 15 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюента с получением неочищенного продукта. Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-8-метил-N-(2-(оксетан-3-иламино)-6-(трифторметил)-пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида (11,8 мг, выход 3%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 99** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1** на стадии 1 **способа Q3**.

Пример 99: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,31-9,32 (m, 2H), 7,80 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,75-4,88 (m, 4H), 4,42-4,45 (m, 2H), 4,21-4,24 (m, 1H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 536 [M+H]⁺.

Пример 100: (*R*)-2-хлор-N-(3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



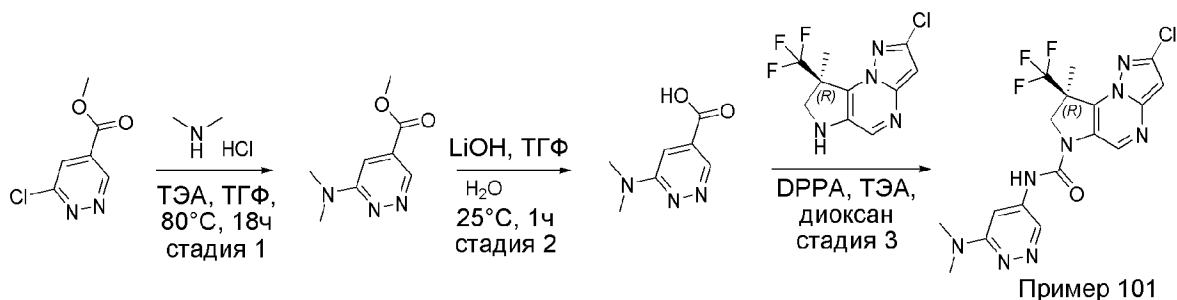
Пример 100

Получали указанное в заголовке соединение согласно стадии 4 **способа M2** с использованием (3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты и **изомера 2** согласно

способу М1. Энантиомер соединения согласно **примеру 100** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**.

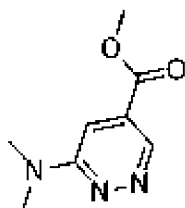
Пример 100: ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 9,34 (s, 1H), 8,42 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,32-8,35 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,89-4,98 (m, 1H), 4,29 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ R3



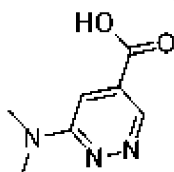
Пример 101: *(R)*-2-хлор-*N*-(6-(диметиламино)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: метил-6-(диметиламино)пиридазин-4-карбоксилат



В раствор метил-6-хлорпиридазин-4-карбоксилата (5,0 г, 28,0 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли гидрохлоридную соль диметиламина (2,84 г, 34,8 ммоль) и ТЭА (5,9 г, 57,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 18 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли полученную смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата с получением метил-6-(диметиламино)пиридазин-4-карбоксилата (800 мг, выход 15%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,16 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

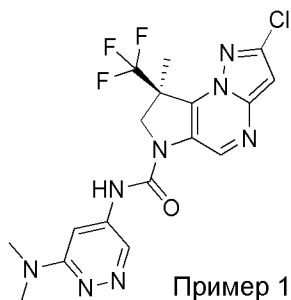
Стадия 2: 6-(диметиламино)пиридазин-4-карбоновая кислота



В смесь метил-6-(диметиламино)пиридазин-4-карбоксилата (300 мг, 1,6 ммоль) в

тетрагидрофуране (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли LiOH (79 мг, 3,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Доводили pH до 3 хлороводородной кислотой (1 М). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 6-(диметиламино)пиридазин-4-карбоновой кислоты (400 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 168 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(6-(диметиламино)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

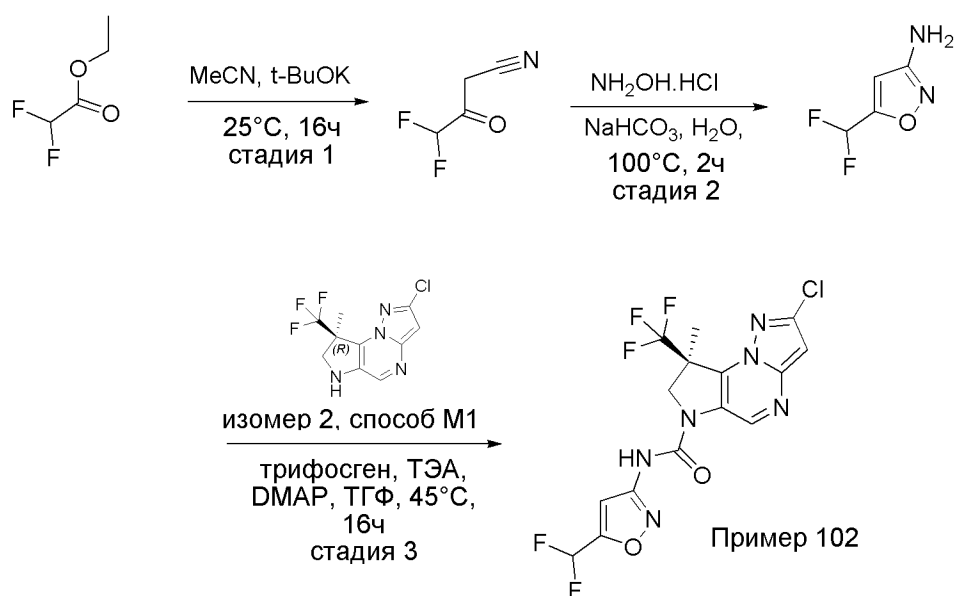


Пример 101

В раствор 6-(диметиламино)пиридазин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 598,2 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли DPPA (197 мг, 717,8 мкмоль), триэтиламин (302 мг, 3,0 ммоль) и **изомер 2 согласно способу M1** (164 мг, 598,2 мкмоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(6-(диметиламино)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (17 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 101** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

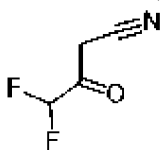
Пример 101: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,34 (s, 2H), 8,75 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,86 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,09 (s, 6H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 441 $[M+H]^+$.

Способ S3



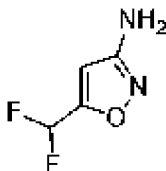
Пример 102: *(R)*-2-хлор-*N*-(5-(дифторметил)изоксазол-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 4,4-дифтор-3-оксобутаннитрил



В перемешиваемый раствор метил-2,2-дифторацетата (10,0 г, 90,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли *t*-BuOK (20,2 г, 181,9 ммоль) и ацетонитрил (3,6 г, 90,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (500 мл). Экстрагировали полученный раствор диэтиловым эфиром (3х 300 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 4,4-дифтор-3-оксобутаннитрил (5,0 г, выход 45%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 120 $[M+H]^+$.

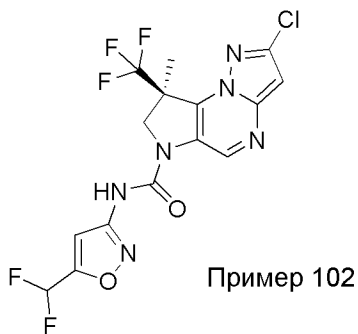
Стадия 2: 5-(дифторметил)изоксазол-3-амин



В перемешиваемый раствор NaHCO_3 (7,0 г, 83,9 ммоль) в воде (30 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (8,7 г, 125,9 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. В реакционный раствор добавляли 4,4-дифтор-3-оксобутаннитрил (10,0 г, 83,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Гасили реакцию, добавляя воду (200 мл).

Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 5-(дифторметил)изоксазол-3-амина (250 мг, выход 2%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 6,57 (t, $J=56,0$ Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,63 (ушир., 2H). ЖХ-МС: m/z 135 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

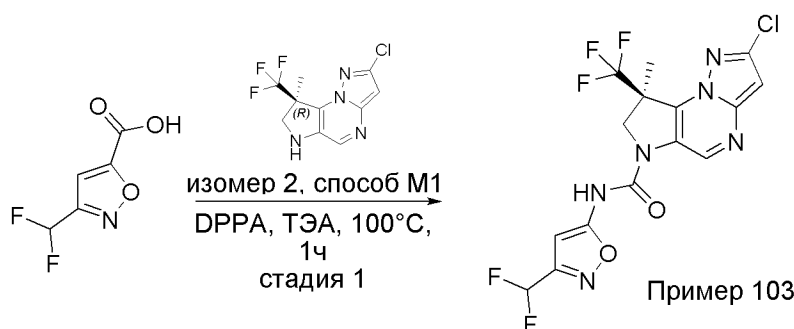
Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)изоксазол-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (50 мг, 204,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (36 мг, 102,1 мкмоль) и ТЭА (22 мг, 205,4 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-(дифторметил)изоксазол-3-амина (54 мг, 408,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиримидин-4-амин (48 мг, 404,6 мкмоль) и ТЭА (204 мг, 2,0 ммоль). Перемешивали смесь при 45°C в течение 16 часов. Выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)изоксазол-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (20 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 102** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 102: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11,33 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,19 (t, $J=53,2$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,81 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Т3



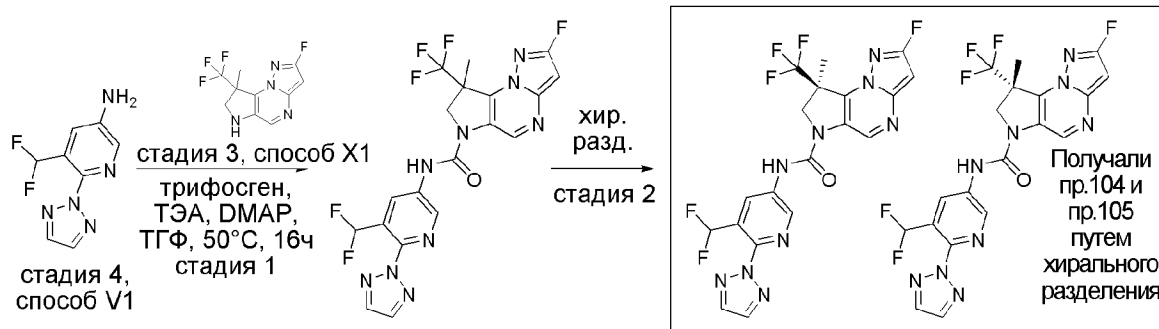
Пример 103: (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

В раствор 3-(дифторметил)изоксазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 613 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли DPPA (179 мг, 736 мкмоль), ТЭА (310 мг, 3,1 ммоль) и **изомер 2 согласно способу М1** (170 мг, 613 мкмоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-изоксазол-5-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (17,5 мг, выход 6,5%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 103** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 103: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,34 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,19 (t, J=53,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,82 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,23 (d, J=12,0 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 437 [M+H]⁺.

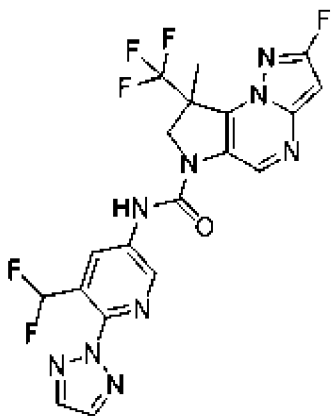
Способ U3



Пример 104 и 105: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-N-(5-(дифторметил)-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]

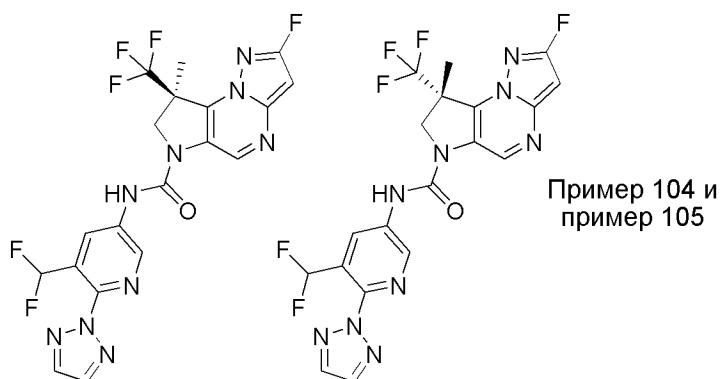
e]пиримидин-6-карбоксамид и (S)-N-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: N-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (стадия 3 **способа X1**; 111 мг, 426,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (84 мг, 284,1 мкмоль) и ТЭА (72 мг, 710,3 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 4 **способа V1**; 100 мг, 473,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (87 мг, 710,3 мкмоль) и ТЭА (479 мг, 4,7 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (100 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 498 [M+H]⁺.

Стадия 2: Разделение энантиомеров с получением (R)-N-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (S)-N-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

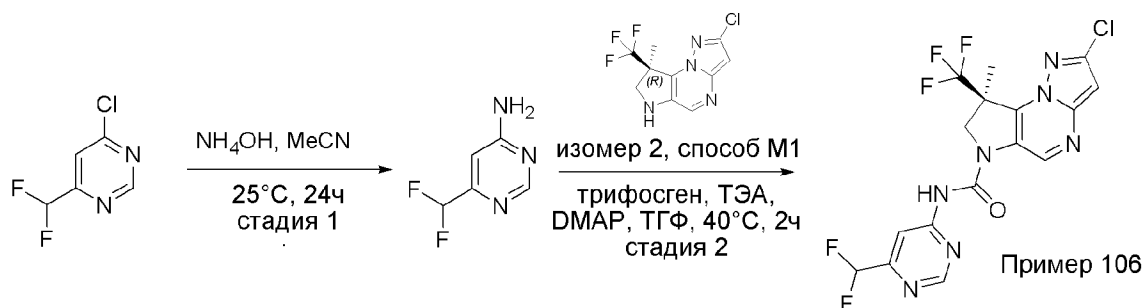


Подвергали 100 мг N-(5-(дифторметил)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: Lux 5u Cellulose-4, 2,12*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В в течение 21 минуты; 220/254 нм; RT₁: 12,058; RT₂: 17,004; объем пробы: 1,5 мл; число циклов: 4. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 105** (26,9 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 104** (21,8 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 104 и 105 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 104: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 9,41 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,55 (t, J=54,8 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,35 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,63 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,09 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 498 [M+H]⁺.

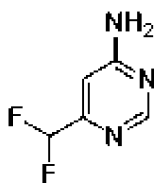
Пример 105: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 9,42 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,56 (t, J=54,8 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,36 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,62 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,09 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,06 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 498 [M+H]⁺.

Способ V3



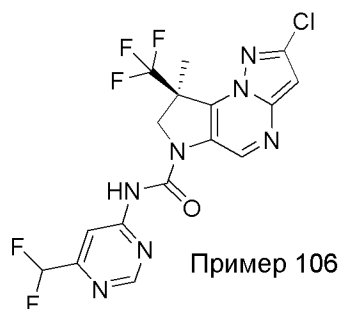
Пример 106: (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 6-(дифторметил)пиримидин-4-амин



В перемешиваемый раствор 4-хлор-6-(дифторметил)пиримидина (200 мг, 1,2 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли гидроксид аммония (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 24 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли полученную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 6-(дифторметил)пиримидин-4-амин (160 мг, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,42 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,71 (t, J=54,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H). ЖХ-МС: m/z 146 [M+H]⁺.

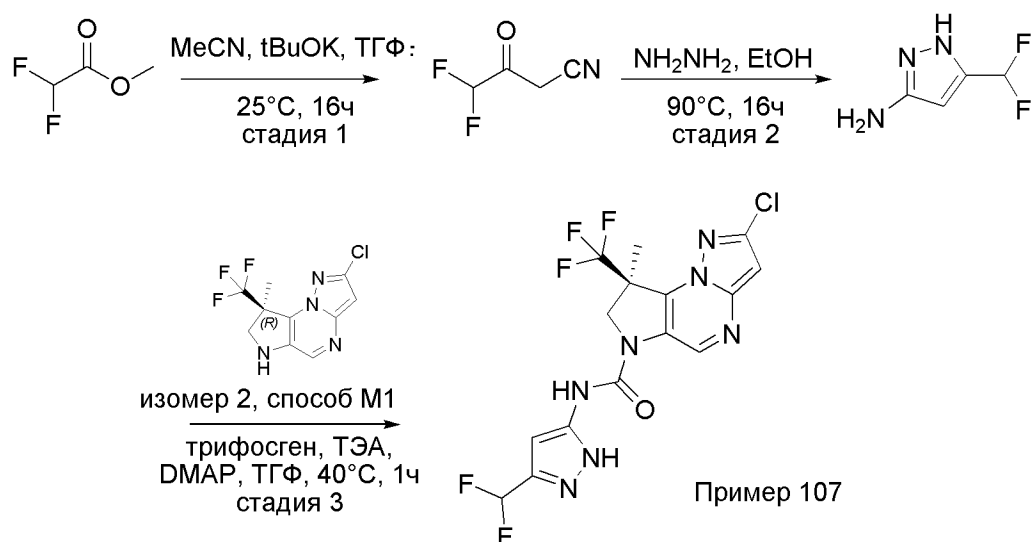
Стадия 2: (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 6-(дифторметил)пиримидин-4-амин (63 мг, 434 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (86 мг, 289 мкмоль) и ТЭА (58 мг, 578 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (80 мг, 289 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (293 мг, 2,9 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (71 мг, 578 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (15,3 мг, выход 12%) в виде светло-желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 106** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

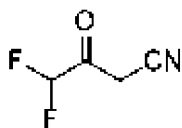
Пример 106: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,71 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (t, J=54,6 Гц, 1H), 5,01 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,28 (d, J=11,7 Гц, 1H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 448 [M+H]⁺.

Способ W3



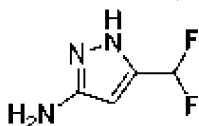
Пример 107: (*R*)-2-хлор-*N*-(3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

Стадия 1: 4,4-дифтор-3-оксобутаннитрил



В перемешиваемый раствор метил-2,2-дифторацетата (5,0 г, 45,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли *t*-BuOK (10,2 г, 90,9 ммоль) и ацетонитрил (1,8 г, 45,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор диэтиловым эфиром (3×300 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрировали объединенные органические слои в вакууме с получением 4,4-дифтор-3-оксобутаннитрила (2,5 г, выход 45%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 120 $[M+H]^+$.

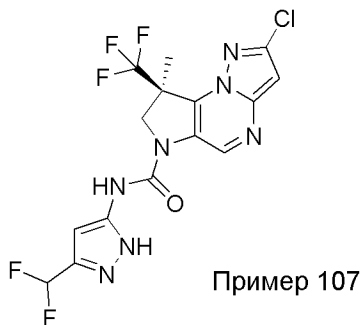
Стадия 2: 5-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин



В перемешиваемый раствор 4,4-дифтор-3-оксобутаннитрила (2,5 г, 21,0 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли гидрат гидразина (21 г, 42,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на

силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 5-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин (700 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 11,9 (ушир., 1H), 6,55 (t, d=56,0 Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,90 (ушир., 2H). ЖХ-МС: m/z 134 [M+H] $^+$.

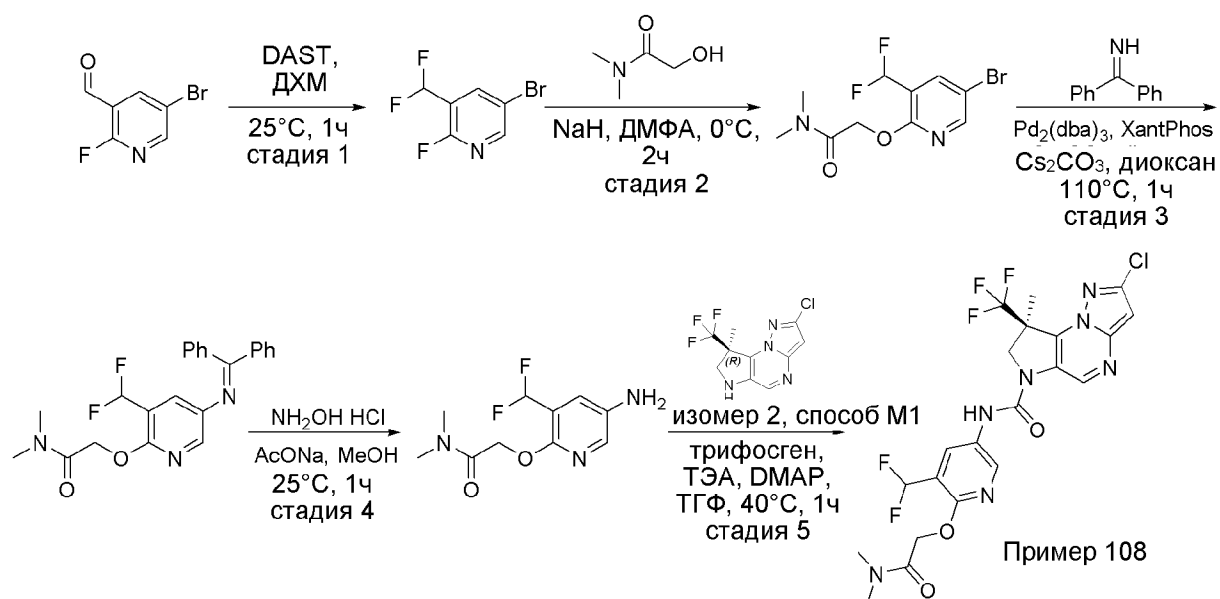
Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин (40 мг, 225,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (54 мг, 180,5 мкмоль) и ТЭА (22 мг, 217,4 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 28°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (40 мг, 144,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (146 мг, 1,4 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (36 мг, 289,9 мкмоль). Перемешивали реакцию при 40°C в течение 1 часа. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением неочищенного продукта, который подвергали очистке путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (23,2 мг, выход 36,8%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 107** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

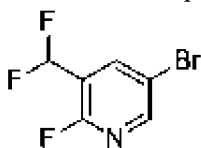
Пример 107: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ : 13,06 (ушир., 1H), 9,81 (ушир., 1H), 9,33 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (t, d=56 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,77 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,20 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 436 [M+H] $^+$.

Способ X3



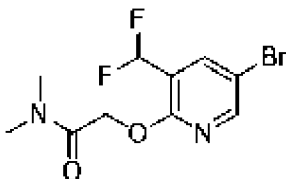
Пример 108: *(R)*-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-3-(дифторметил)-2-фторпиридин



В перемешиваемый раствор 5-бром-2-фторникотинальдегида (9,5 г, 46,6 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли DAST (15,0 г, 93,1 ммоль) при -20°C . Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию в растворе насыщенным водным раствором NaHCO_3 (500 мл). Экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3x 500 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-бром-3-(дифторметил)-2-фторпиридина (8,5 г, выход 73%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,83 (t, $J=54,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

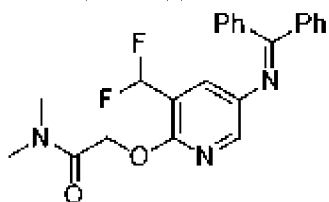
Стадия 2: 2-((5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N, N-диметилацетамид



В перемешиваемый раствор 2-гидрокси-N, N-диметилацетамида (2,1 г, 20,1 ммоль) в N, N-диметилформамиде (100 мл) по частям добавляли NaH (2,2 г, 92,9 ммоль, 60% в

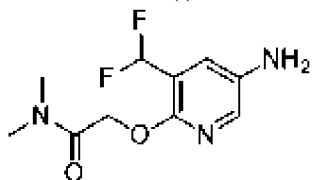
минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 15 минут и по каплям добавляли раствор 5-бром-3-(дифторметил)-2-фторпиридина (3,5 г, 15,5 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (500 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3x 1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-((5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N, N-диметилацетамида (4,5 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,40 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,04 (t, J=54,4 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 309 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-((3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)окси)-N, N-диметилацетамид



В перемешиваемый раствор 2-((5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N, N-диметилацетамида (200 мг, 647,0 мкмоль) в диоксане (6 мл) добавляли дифенилметанимин (234 мг, 1,3 ммоль), Cs₂CO₃ (632 мг, 1,9 ммоль), Xantphos (112 мг, 194,1 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (178 мг, 194,1 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25°C. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-((3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)окси)-N, N-диметилацетамида (200 мг, выход 68%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 410 [M+H]⁺.

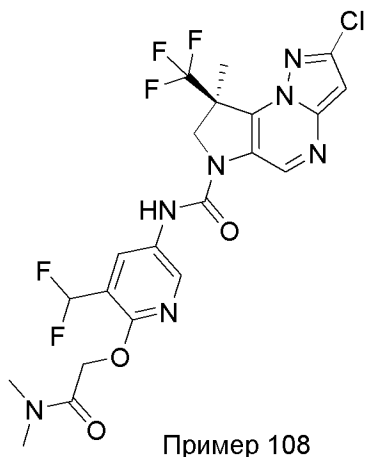
Стадия 4: 2-((5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N, N-диметилацетамид



В перемешиваемый раствор 2-((3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-пиридин-2-ил)окси)-N, N-диметилацетамида (180 мг, 439,6 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (64 мг, 923,2 мкмоль) и ацетат натрия (90 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюента с получением 2-((5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N, N-диметилацетамида (80 мг, выход 67%) в виде

белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,56 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,98 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,96 (ушир., 2H), 2,94 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

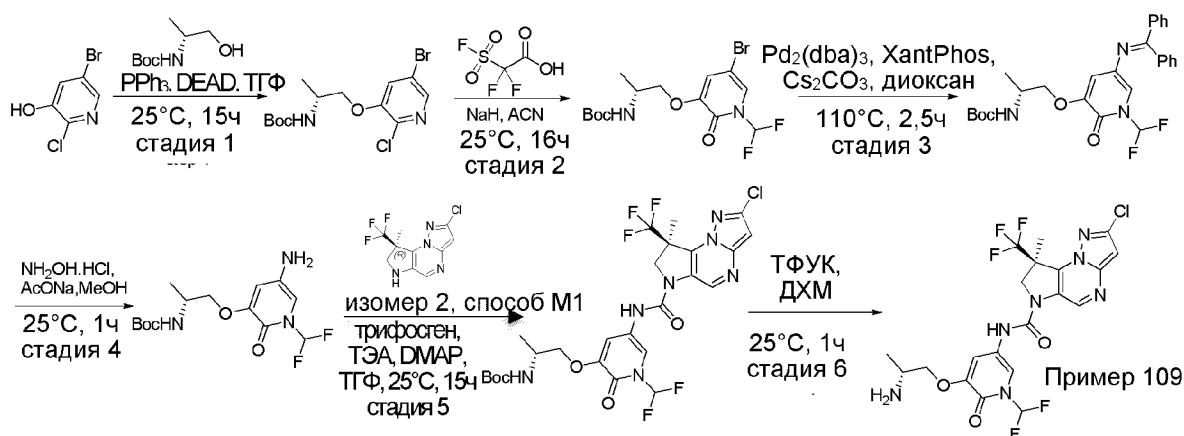
Стадия 5: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(2-(диметиламино)-2-оксоэтоксипиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-((5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-N, N-диметилацетамида (51 мг, 207,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (37 мг, 124,8 мкмоль) и ТЭА (32 мг, 311,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (40 мг, 145,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (50 мг, 415,9 мкмоль) и ТЭА (210 мг, 2,1 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(2-(диметиламино)-2-оксоэтоксипиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (40 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 108** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

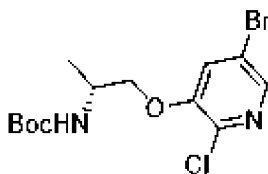
Пример 108: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,34 (s, 1H), 9,21 (ушир., 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,12 (t, $J=54,9$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,78 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Y3



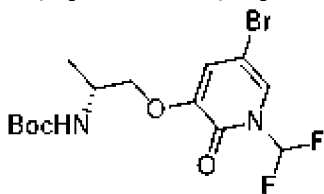
Пример 109: (R)-N-(5-((R)-2-аминопропокси)-1-(дифторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пироло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-(R)-(1-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор 5-бром-2-хлорпиридин-3-ола (10 г, 47,9 ммоль), трет-бутил-(R)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамата (16,8 г, 95,9 ммоль) и трифенилфосфана (18,9 г, 71,9 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляли DEAD (12,5 г, 71,9 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 15 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли полученную смесь водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(R)-(1-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (15 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 365 [M+H]⁺.

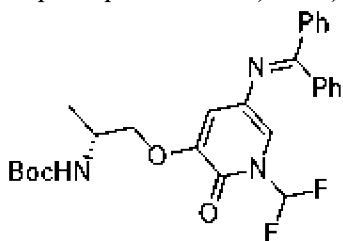
Стадия 2: трет-бутил-(R)-(1-((5-бром-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



В смесь трет-бутил-(R)-(1-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)пропан-2-

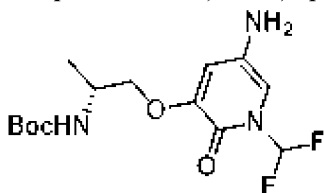
ил)карбамата (8,0 г, 21,9 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) по частям добавляли NaN (1,5 г, 37,2 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Затем по каплям добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (6,6 г, 37,2 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(R)-(1-((5-бром-1-(диформетил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (1,1 г, выход 10%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 397 $[M+H]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-(R)-(1-((1-(диформетил)-5-((дифенилметил)амино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



В смесь трет-бутил-(R)-(1-((5-бром-1-(диформетил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (2,1 г, 5,3 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли дифенилметанимин (1,1 г, 5,8 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (1,6 г, 1,6 ммоль), Xantphos (917 мг, 1,6 ммоль) и Cs_2CO_3 (5,2 г, 15,8 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 2,5 часа. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(R)-(1-((1-(диформетил)-5-((дифенилметил)амино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (840 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 498 $[M+H]^+$.

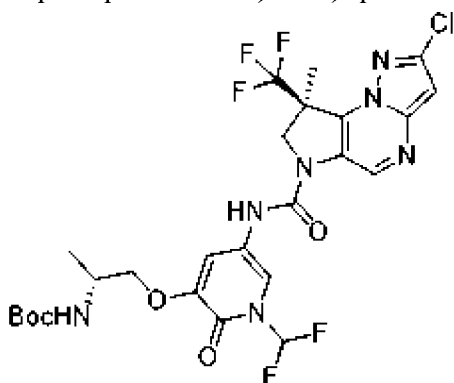
Стадия 4: трет-бутил-(R)-(1-((5-амино-1-(диформетил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(R)-(1-((1-(диформетил)-5-((дифенилметил)амино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (400 мг, 627 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (87 мг, 1,3 ммоль) и ацетат натрия (213 мг, 1,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой

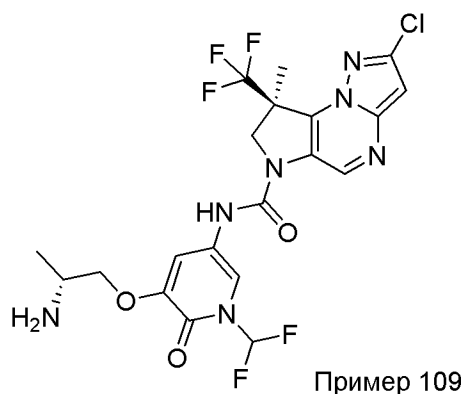
(20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×20 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(R)-1-((5-амино-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (120 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 334 $[M+H]^+$.

Стадия 5: трет-бутил-((R)-1-((5-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно способу **M1** (49 мг, 179 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (32 мг, 106 мкмоль) и ТЭА (36 мг, 356 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор трет-бутил-(R)-1-((5-амино-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (50 мг, 98 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (36 мг, 299 мкмоль) и N, N-диметилпиримидин-4-амин (150 мг, 1,5 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 15 часов. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-((R)-1-((5-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (32 мг, выход 50%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 636 $[M+H]^+$.

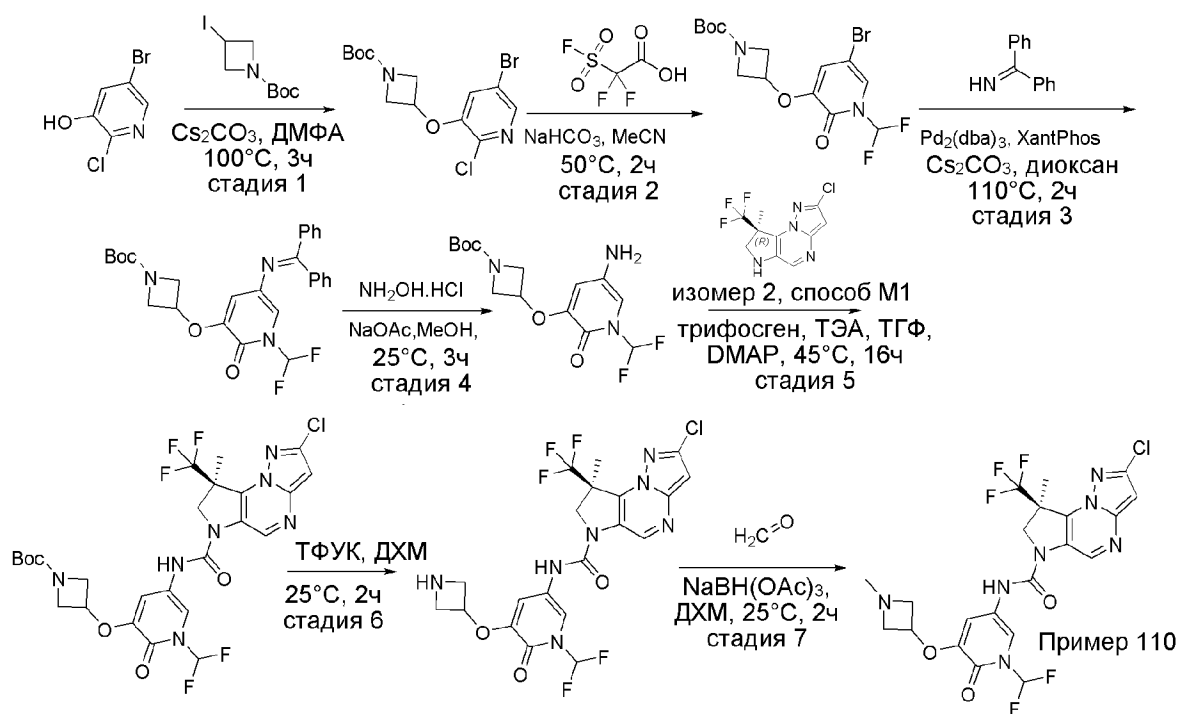
Стадия 6: (R)-N-(5-((R)-2-аминопропокси)-1-(дифторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор трет-бутил-((R)-1-((5-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (32 мг, 50 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-N-(5-((R)-2-аминопропокси)-1-(дифторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (10,2 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 109** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

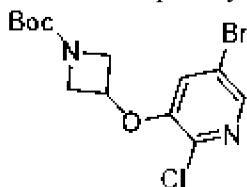
Пример 109: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,32 (s, 1H), 8,85 (ушир., 1H), 7,95 (t, $J=59,8$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,71 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,62-3,72 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,07 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Z3



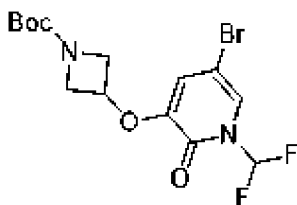
Пример 110: (R)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)-5-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид.

Стадия 1: трет-бутил-3-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат



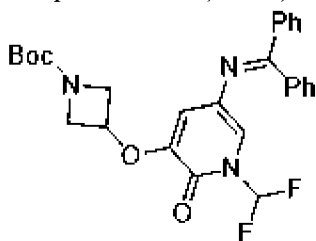
В перемешиваемый раствор 5-бром-2-хлорпиридин-3-ола (5,0 г, 24,0 ммоль) и трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (6,8 г, 24,0 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (15,6 г, 48,0 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 3 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C . Гасили реакцию водой (150 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×250 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (8,0 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,11 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,90-4,92 (m, 1H), 4,35-4,39 (m, 2H), 4,09-4,11 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: трет-бутил-3-((5-бром-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат



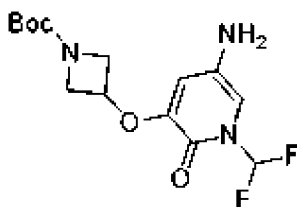
В раствор трет-бутил-3-((5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, 8,2 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (4,4 г, 24,7 ммоль) и NaHCO_3 (1,5 г, 8,6 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 50°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Гасили реакцию, добавляя воду (150 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×150 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-((5-бром-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (1,0 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,10 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,06-5,08 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,09 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,98 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,46 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-3-((1-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат



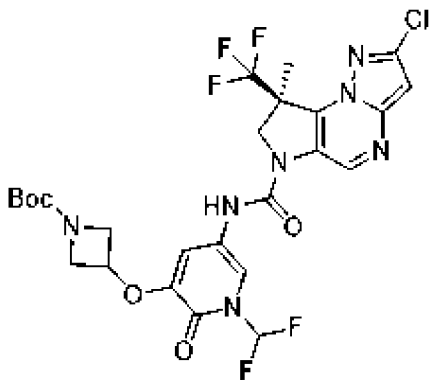
В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-((5-бром-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,5 ммоль) и дифенилметанимина (550 мг, 3,3 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли XantPhos (175 мг, 302,8 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (157 мг, 302,8 мкмоль) и Cs_2CO_3 (975 мг, 3,0 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-((1-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (400 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,10-8,90 (m, 11H), 7,71 (t, $J=60,3$ Гц, 1H), 5,06-5,08 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,09 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,98 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,46 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-3-((5-амино-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат



В 50 мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-3-((1-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат (400 мг, 807,8 мкмоль), гидрохлорид гидроксиламина (112 мг, 1,6 ммоль), ацетат натрия (283 мг, 3,4 ммоль) и метанол (10 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-((5-амино-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (150 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 7,71 (t, $J=60,3$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,22-4,34 (m, 2H), 4,80-4,82 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

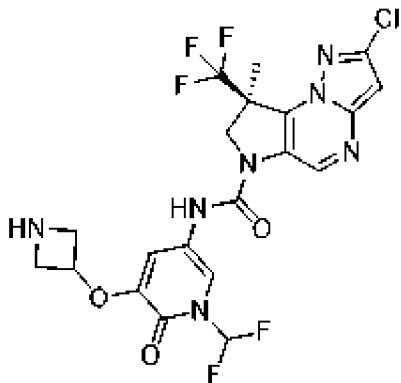
Стадия 5: трет-бутил-(R)-3-((5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (100 мг, 362,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (64 мг, 217,4 мкмоль) и ТЭА (55 мг, 543,4 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор трет-бутил-3-((5-амино-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (120 мг, 362,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (53 мг, 434,8 мкмоль) и ТЭА (363 мг, 3,6 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Выливали смесь в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюентов с получением трет-бутил-(R)-3-((5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-1-(дифторметил)-

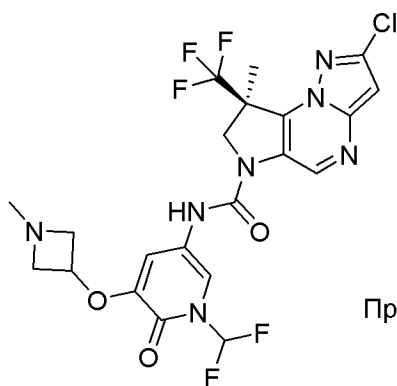
2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (80 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 634 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (R)-N-(5-(азетидин-3-илокси)-1-(дифторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(R)-3-((5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (80 мг, 126,3 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТФУК (2 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 30% петролейного эфира и 70% этилацетата в качестве элюентов с получением (R)-N-(5-(азетидин-3-илокси)-1-(дифторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (50 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 534 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (R)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)-5-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

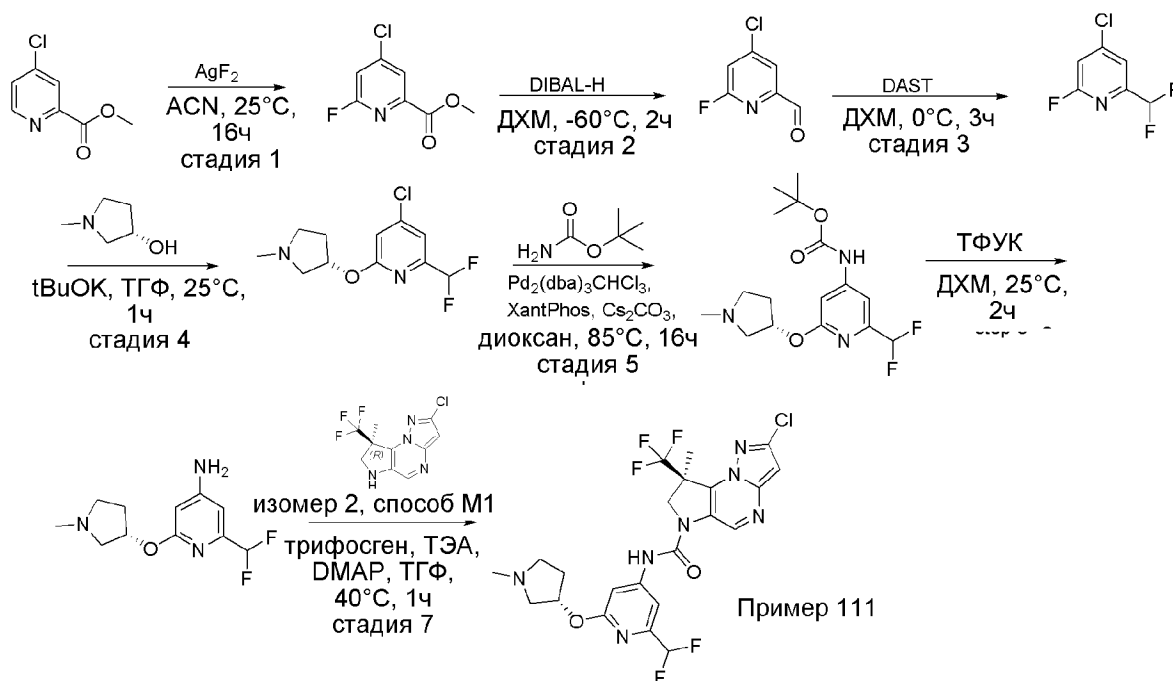


Пример 110

В перемешиваемый раствор (R)-N-(5-(азетидин-3-илокси)-1-(дифторметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (50 мг, 93,8 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли формальдегид (0,1 мл, 469 мкмоль, 40% в воде) и триацетоксиборгидрид натрия (29 мг, 140,7 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)-5-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (9 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 110** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1**.

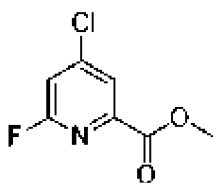
Пример 110: ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ : 9,32 (s, 1H), 7,86 (t, $J=60,0$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,03-5,05 (m, 1H), 4,67 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,43-4,53 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ A4



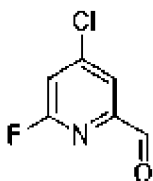
Пример 111: (R)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: метил-4-хлор-6-фторпиколинат



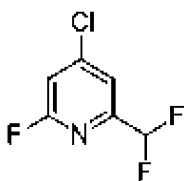
В перемешиваемый раствор метил-4-хлорпиколината (40 г, 233,9 ммоль) в ацетонитриле (1200 мл) добавляли AgF_2 (101,7 г, 701,7 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и промывали собранное твердое вещество этилацетатом (3х 200 мл). Концентрировали полученный раствор в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением метил-4-хлор-6-фторпиколината (11,8 г, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,01-8,08 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 4,03 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 4-хлор-6-фторпиколинальдегид



В раствор метил-4-хлор-6-фторпиколината (8,0 г, 42,3 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (80 мл, 80 ммоль, 1М в дихлорметане) при -60°C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при -60°C в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором тетрагидрата тартрата калия-натрия (200 мл). Отфильтровывали твердое вещество и промывали дихлорметаном (3х 100 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением 4-хлор-6-фторпиколинальдегида (4,9 г, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 9,92 (s, 1H), 7,84-7,85 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

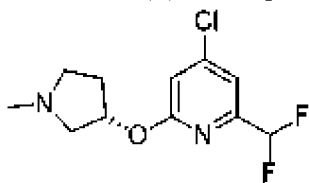
Стадия 3: 4-хлор-2-(дифторметил)-6-фторпиридин



В перемешиваемый раствор 4-хлор-6-фторпиколинальдегида (4,9 г, 30,8 ммоль) в дихлорметане (163 мл) добавляли DAST (14,9 г, 92,4 ммоль) при -30°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 200 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным раствором NaHCO_3 (200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрировали полученный раствор в вакууме с получением 4-хлор-2-(дифторметил)-6-фторпиридина (4 г, выход 71%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ^1H

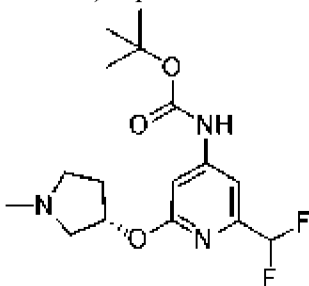
ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 7,59 (d, $J=28$ Гц, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,52 (t, $J=56$ Гц, 1H).

Стадия 4: (S)-4-хлор-2-(дифторметил)-6-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин



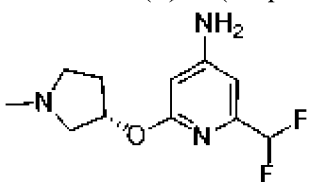
В перемешиваемый раствор 4-хлор-2-(дифторметил)-6-фторпиридина (3,0 г, 16,3 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) добавляли (S)-1-метилпирролидин-3-ол (1,5 г, 14,9 ммоль) и *t*-BuOK (3,3 г, 29,8 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением (S)-4-хлор-2-(дифторметил)-6-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридина (1,5 г, выход 71%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 263 $[M+H]^+$.

Стадия 5: трет-бутил-(S)-(2-(дифторметил)-6-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-пиридин-4-ил)карбамат



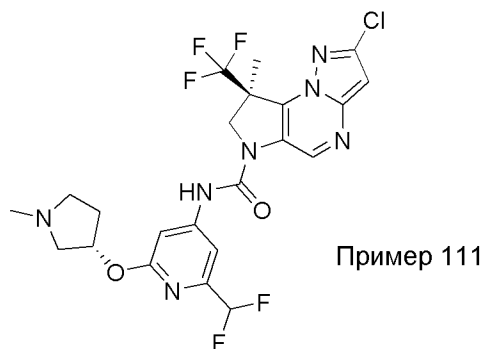
В перемешиваемый раствор (S)-4-хлор-2-(дифторметил)-6-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридина (500 мг, 1,9 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (664 мг, 5,7 ммоль), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (198 мг, 0,2 ммоль), XantPhos (232 мг, 0,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,3 г, 3,8 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 85°C в течение 16 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением трет-бутил-(S)-(2-(дифторметил)-6-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин-4-ил)карбамата (270 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 344 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (S)-2-(дифторметил)-6-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин-4-амин



В раствор трет-бутил-(S)-(2-(дифторметил)-6-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-пиридин-4-ил)карбамата (270 мг, 787 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТФУК (2 мл). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Доводили pH до 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением (S)-2-(дифторметил)-6-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин-4-амина (170 мг, выход 81%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 244 [M+H]⁺.

Стадия 7: (R)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)-пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

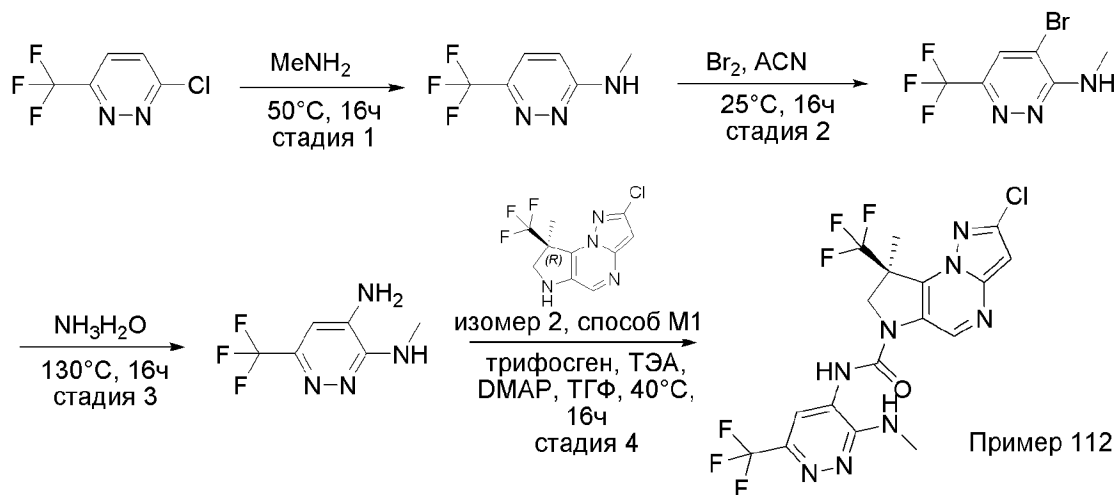


В перемешиваемый раствор (S)-2-(дифторметил)-6-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин-4-амина (62 мг, 255,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трифосген (23 мг, 77,7 мкмоль) и ТЭА (20 мг, 190 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 28°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (35 мг, 127 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (110 мг, 1,1 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (27 мг, 217,4 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиридин-6-карбоксамида (15,8 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 111** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 111: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,52 (ушир., 1H), 9,32 (s, 1H), 7,48 (d,

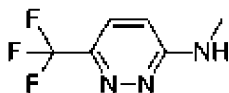
$J=1,2$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (t, $J=54$ Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 2,78-2,82 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 1,90-1,96 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 546 $[M+H]^+$.

Способ В4



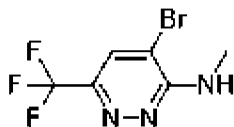
Пример 112: **(R)-2-хлор-8-метил-N-(3-(метиламино)-6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид**

Стадия 1: N-метил-6-(трифторметил)пиридазин-3-амин



Перемешивали раствор 3-хлор-6-(трифторметил)пиридазина (5,0 г, 27,4 ммоль) в метанаминах (50 мл, 100 ммоль, 2 М в ТГФ) при 50°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата с получением N-метил-6-(трифторметил)пиридазин-3-амина (2,5 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,64 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,57 (ушир., 1H), 6,93 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,93 (d, $J=4,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 178 $[M+H]^+$.

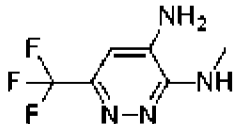
Стадия 2: 4-бром-N-метил-6-(трифторметил)пиридазин-3-амин



В перемешиваемый раствор N-метил-6-(трифторметил)пиридазин-3-амина (2,7 г, 15,2 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) по каплям добавляли бром (4,9 г, 30,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной

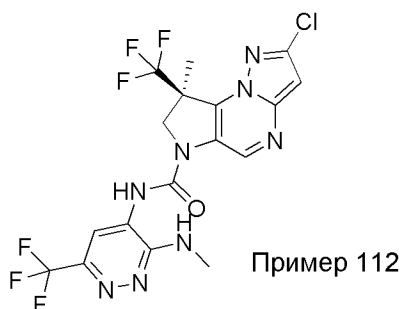
хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 4-бром-N-метил-6-(трифторметил)-пиридазин-3-амина (1,4 г, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,24 (s, 1H), 7,45 (ушир., 1H), 3,02 (d, $J=4,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: N-метил-6-(трифторметил)пиридазин-3,4-диамин



Перемешивали смесь 4-бром-N-метил-6-(трифторметил)пиридазин-3-амина (500 мг, 1,9 ммоль) в аммиаке (15 мл) при 130°C в течение 16 часов. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-метил-6-(трифторметил)пиридазин-3,4-диамина (300 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,65 (s, 1H), 6,49 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,26 (s, 2H), 2,95 (d, $J=4,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (R)-2-хлор-8-метил-N-(3-(метиламино)-6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

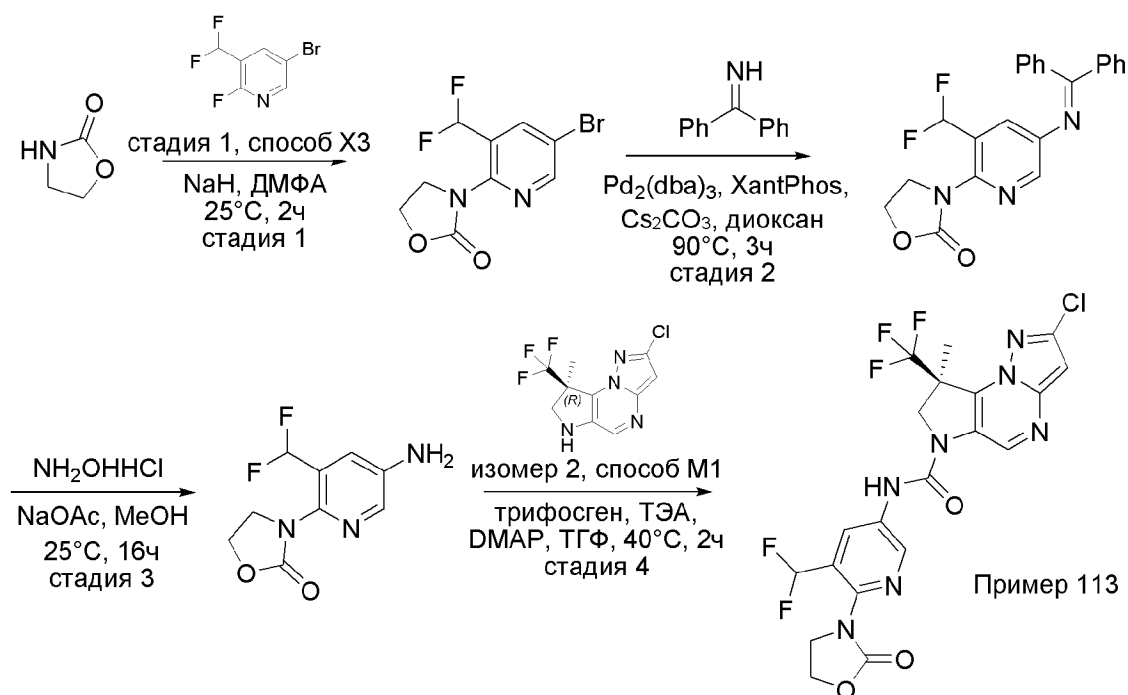


В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (100 мг, 361 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли трифосген (32 мг, 108 мкмоль) и ТЭА (55 мг, 542 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор N-метил-6-(трифторметил)пиридазин-3,4-диамина (104 мг, 542 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиримидин-4-амин (88 мг, 723 мкмоль) и ТЭА (366 мг, 3,6 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(3-(метиламино)-6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (2 мг, выход 1%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 112** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 112: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,38 (s, 1H), 8,77 (ушир., 1H), 7,96 (s,

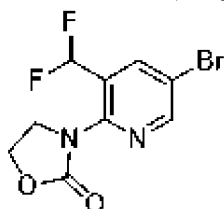
1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,84 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,25 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,06 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 495 [M+H]⁺.

Способ С4



Пример 113: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(2-оксооксазолидин-3-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

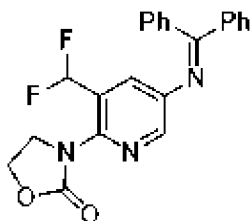
Стадия 1: 3-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он



В перемешиваемый раствор оксазолидин-2-она (539 мг, 6,2 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) по частям добавляли NaH (283 мг, 7,1 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Затем в смесь добавляли 5-бром-3-(дифторметил)-2-фторпиридин (стадия 1 **способа X3**; 2,0 г, 8,8 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 3-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-она (800 мг, выход 31%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 8,55-8,56 (m, 1H), 8,15-8,16 (m, 1H), 7,15 (t, J=55,8 Гц, 1H), 4,54-4,65 (m, 2H), 4,26-4,31 (m, 2H).

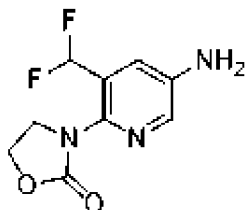
ЖХ-МС: m/z 293 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он



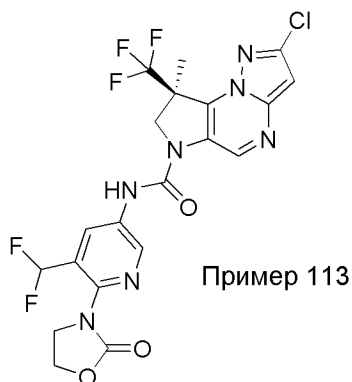
В смесь 3-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-она (400 мг, 1,4 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли XantPhos (59 мг, 102,4 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (62 мг, 68,2 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,1 г, 3,4 ммоль) и дифенилметанимин (247 мг, 1,4 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 3 часов в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением 3-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-она (500 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 394 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 3-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он



В перемешиваемый раствор 3-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-она (400 мг, 1,2 ммоль) и ацетата натрия (346 мг, 2,5 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (141 мг, 2,1 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюентов с получением 3-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-она (180 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 7,96-7,98 (m, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 7,00 (t, $J=55,5$ Гц, 1H), 4,53-4,58 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 230 $[M+H]^+$.

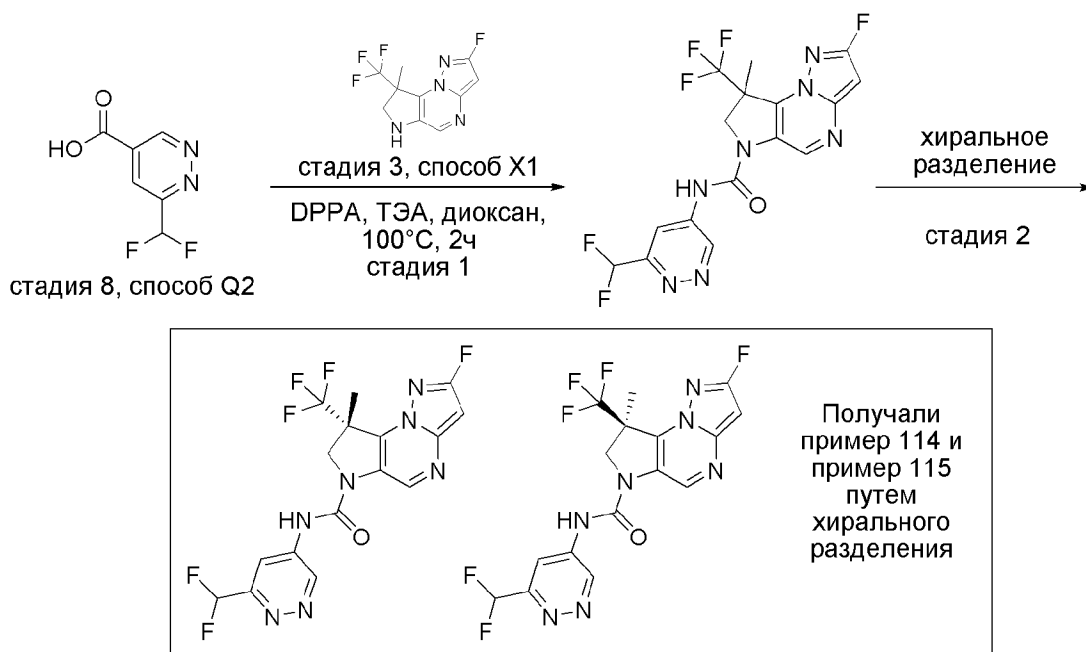
Стадия 4: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(2-оксооксазолидин-3-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В смесь **изомера 2** согласно способу **М1** (70 мг, 254,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (45 мг, 152,2 мкмоль) и ТЭА (38 мг, 382,4 мкмоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 3-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)оксазолидин-2-она (70 мг, 305,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли ТЭА (257 мг, 2,5 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (62 мг, 509,6 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(2-оксооксазолидин-3-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (6 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 113** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

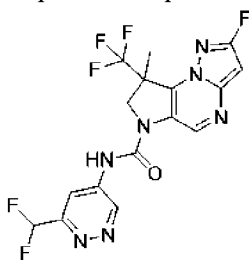
Пример 113: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,50 (ушир., 1H), 9,36 (s, 1H), 8,82-8,83 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 7,17 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,84 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,52-4,57 (m, 2H), 4,29 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,14-4,19 (m, 2H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ D4



Пример 114 и 115: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (S)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

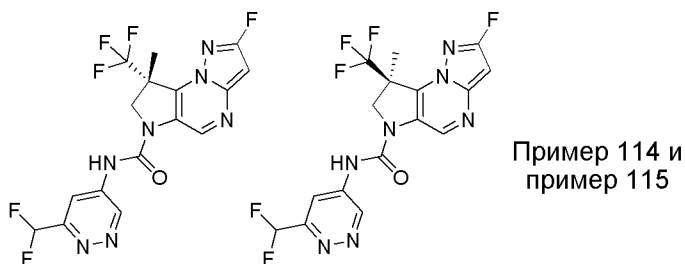
Стадия 1: N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (стадия 8 **способа Q2**; 40 мг, 229,8 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли DPPA (75,9 мг, 275,7 мкмоль), ТЭА (69,7 мг, 689,2 мкмоль) и 2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин (стадия 3 **способа X1**; 59,8 мг, 229,8 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюентов с получением 80 мг неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-

2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (16 мг, выход 16,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,91 (ушир., 1H), 9,48 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,21 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J=54,2$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Разделение энантиомеров с получением (S)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

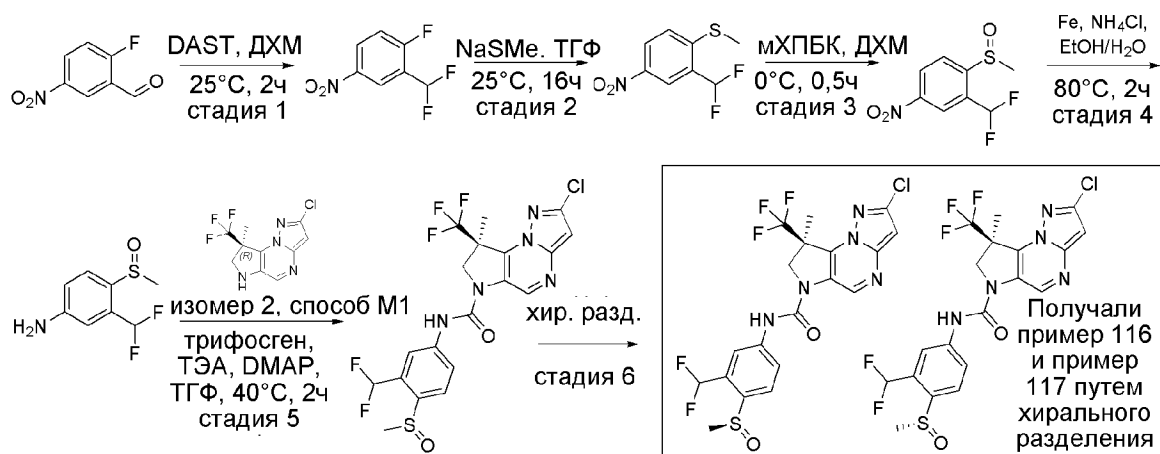


Подвергали N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (16 мг, 37,1 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М $\text{NH}_3\text{-MeOH}$)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH --ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 15 В до 15 В в течение 19 минут; 220/254 нм; RT1: 13,572; RT2: 16,226; объем пробы: 0,8 мл; число циклов: 6). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 114** (5,9 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 115** (5,1 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 114 и 115 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 114: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,91 (ушир., 1H), 9,50 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,21 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=56,0$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

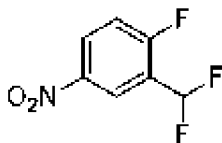
Пример 115: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,91 (ушир., 1H), 9,50 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,21 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=54,4$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Е4



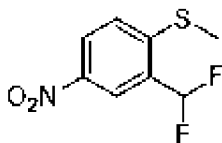
Примеры 116 и 117: *(R)*-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-4-((*S*)-метилсульфинил)фенил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и *(R)*-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-4-((*R*)-метилсульфинил)фенил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-(дифторметил)-1-фтор-4-нитробензол



В перемешиваемый раствор 2-фтор-5-нитробензальдегида (10,0 г, 59,1 ммоль) в дихлорметане (100 мл) по каплям добавляли DAST (19,0 г, 118,2 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-(дифторметил)-1-фтор-4-нитробензола (10,0 г, выход 88%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 8,51-8,56 (m, 1H), 8,40-8,44 (m, 1H), 7,36 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,93 (t, J=54,4 Гц, 1H).

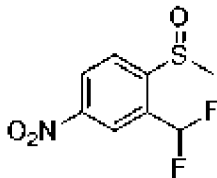
Стадия 2: (2-(дифторметил)-4-нитрофенил)(метил)сульфан



В перемешиваемый раствор 2-(дифторметил)-1-фтор-4-нитробензола (4,0 г, 20,9 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли тиометоксид натрия (1,4 г, 20,9 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Собирали твердое

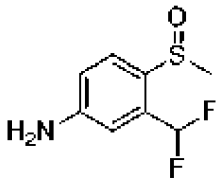
вещество путем фильтрования. Промывали осадок на фильтре этилацетатом (2х 100 мл). Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-(дифторметил)-4-нитрофенил(метил)сульфана (3,2 г, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,44 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,27 (dd, $J=2,8, 8,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,89 (t, $J=54,4$ Гц, 1H), 2,62 (s, 3H).

Стадия 3: 2-(дифторметил)-1-(метилсульфинил)-4-нитробензол



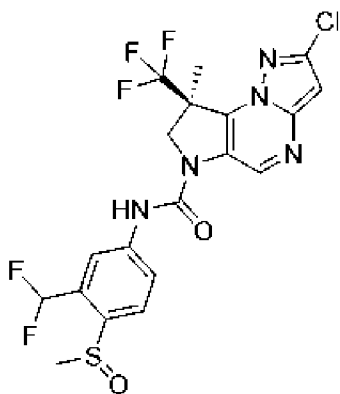
В перемешиваемый раствор 2-(дифторметил)-4-нитрофенил(метил)сульфана (1,0 г, 4,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (787 мг, 4,5 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-(дифторметил)-1-(метилсульфинил)-4-нитробензола (850 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,55-8,59 (m, 1H), 8,51-8,52 (m, 1H), 8,42 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,99 (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 2,83 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 3-(дифторметил)-4-(метилсульфинил)анилин



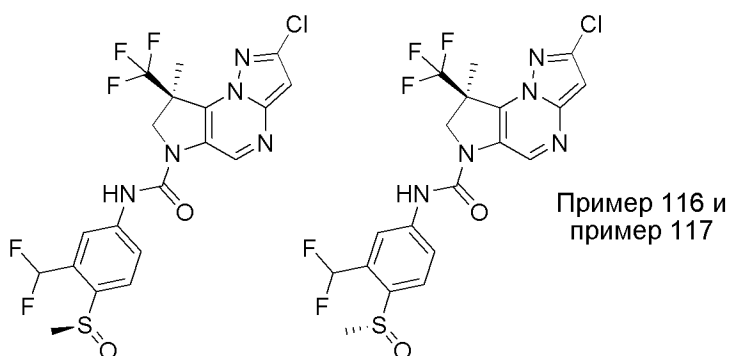
В перемешиваемый раствор 2-(дифторметил)-1-(метилсульфинил)-4-нитробензола (850 мг, 3,6 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли Fe (605 мг, 10,8 ммоль) и NH_4Cl (966 мг, 18,0 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C отфильтровывали твердое вещество. Гасили фильтрат водой (50 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3х50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюентов с получением 3-(дифторметил)-4-(метилсульфинил)анилина (540 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 7,83-7,90 (m, 1H), 6,74-7,09 (m, 3H), 4,16 (ушир., 2H), 2,71 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: (8R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-4-(метилсульфинил)фенил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 3-(дифторметил)-4-(метилсульфинил)анилина (100 мг, 487,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли трифосген (86 мг, 292,7 мкмоль) и ТЭА (73 мг, 722,7 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (134 мг, 487,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (119 мг, 975,6 мкмоль) и ТЭА (493 мг, 4,8 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали растворитель в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-4-(метилсульфинил)фенил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (140 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: Разделение энантиомеров с получением (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-4-((S)-метилсульфинил)фенил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-4-((R)-метилсульфинил)фенил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



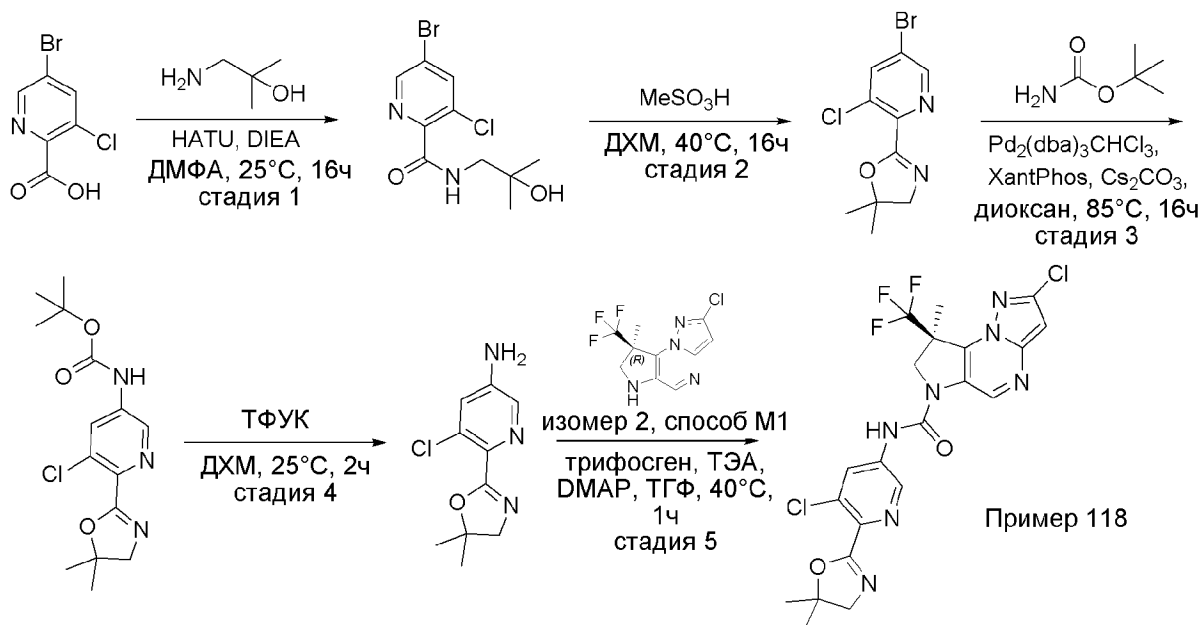
Подвергали (8R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)-4-(метилсульфинил)фенил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (140 мг, 275,5 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТБЭ (0,5% 2М NH₃-метанол)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: IPA--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В в

течение 35 минут; 220/254 нм; RT1: 25,605; RT2: 28,879; объем пробы: 0,5 мл; число циклов: 5. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 116** (45,2 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 117** (42,5 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. Соответствующие стереоизомеры соединений согласно **примеру 116** и **примеру 117** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1** на стадии 5. Соединения согласно примерам 116 и 117 представляют собой диастереомеры, причем стереоцентр, присоединенный к трифторметилу, имеет абсолютную конфигурацию, и стереоцентр при сульфоксиде имеет относительную конфигурацию (т.е. стереоцентр при сульфоксиде в одном из соединений согласно примерам 116 и 117 имеет (S)-конфигурацию, и стереоцентр при сульфоксиде в другом из соединений согласно примерам 116 и 117 имеет (R)-конфигурацию).

Пример 116: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,47 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,99-8,06 (m, 3H), 7,37 (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

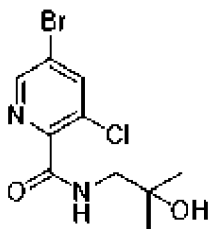
Пример 117: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,47 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,98-8,10 (m, 3H), 7,37 (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,87 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Способ F4



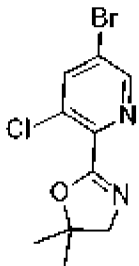
Пример 118: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-3-хлор-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиколинамид



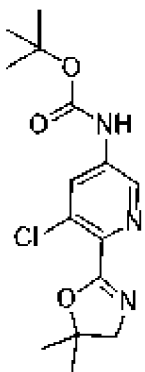
В перемешиваемый раствор 5-бром-3-хлорпиколиновой кислоты (10,0 г, 42,6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (200 мл) добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (3,8 г, 42,6 ммоль), НАТУ (26,2 г, 63,8 ммоль) и DIEA (16,5 г, 127,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением 5-бром-3-хлор-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиколинамида (1,0 г, выход 72%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,52 (d, $J=4$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=4$ Гц, 1H), 3,46 (d, $J=4$ Гц, 2H), 1,29 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол



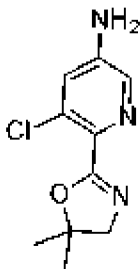
В перемешиваемый раствор 5-бром-3-хлор-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиколинамида (5,0 г, 16,3 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли метансульфокислоту (7,8 г, 81,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 16 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5,5-диметил-4,5-дигидрооксазола (2,0 г, выход 42%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,68 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=2$ Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,57 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-(5-хлор-6-(5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат



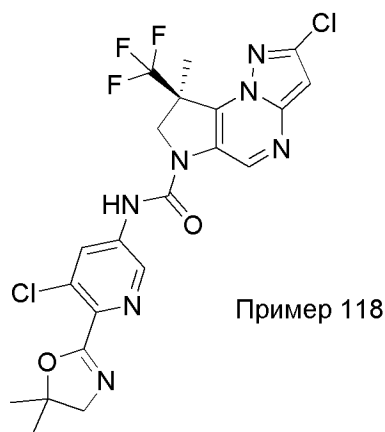
В перемешиваемый раствор 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5,5-диметил-4,5-дигидрооксазола (1 г, 3,5 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (1,6 г, 14 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (0,4 г, 0,3 ммоль), XantPhos (0,4 г, 0,6 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,3 г, 7 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 85°C. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученный раствор в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением трет-бутил-(5-хлор-6-(5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (1 г, выход 72%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,32-8,33 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,52 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 5-хлор-6-(5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-3-амин



В раствор 5-хлор-6-(5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-3-амин (500 мг, 1,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли ТФУК (4 мл). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Доводили pH до 8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% метанола и 80% дихлорметана в качестве элюентов с получением 5-хлор-6-(5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-3-амин (300 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,88 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,09 (ушир., 2H), 3,66 (s, 2H), 1,39 (s, 6H); ЖХ-МС: m/z 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

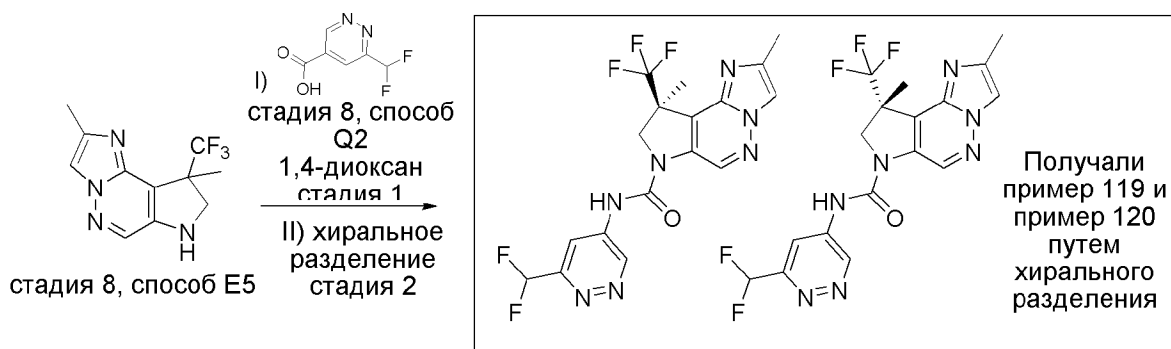
Стадия 5: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно способу **М1** (30 мг, 108,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли трифосген (20 мг, 65,2 мкмоль) и ТЭА (17 мг, 163 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 28°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-хлор-6-(5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-3-амин (39 мг, 173 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (110 мг, 1,1 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (27 мг, 217,4 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(5,5-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (4 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 118** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

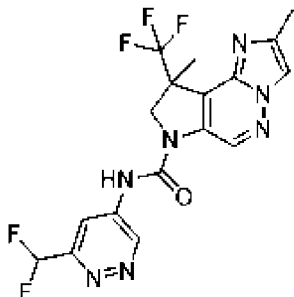
Пример 118: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,58 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,73 (d, J=8 Гц, 1H), 8,28 (d, J=32 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,84 (d, J=12 Гц, 1H), 4,28 (d, J=12 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 528 [M+H]⁺.

Способ G4



Пример 119 и 120: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (S)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид

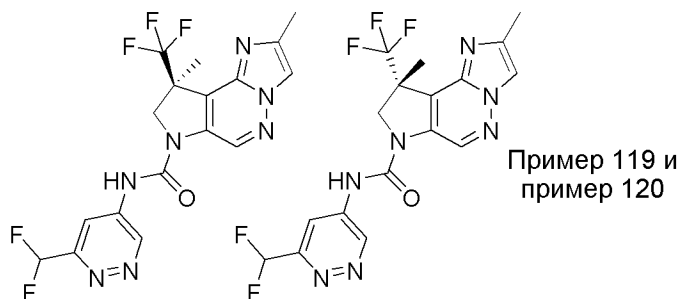
Стадия 1: N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид



К 2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазину (стадия 8 **способа E5**; 35 мг, 0,137 ммоль) добавляли 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновую кислоту (стадия 8 **способа Q2**; 23,78 мг, 0,137 ммоль) и 1,4-диоксан (сверсухой) (3 мл). В полученный раствор добавляли триэтиламин (0,094 мл, 0,673 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,036 мл, 0,164 ммоль). Нагревали смесь до 100°C и перемешивали в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Растворяли остаток (140 мг) в ДМСО и очищали путем хроматографии с получением N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамида (41 мг). ЖХ-МС: m/z 428 $[M+H]^+$.

Стадия 10: Разделение энантиомеров с получением (S)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамида и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-

имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамида

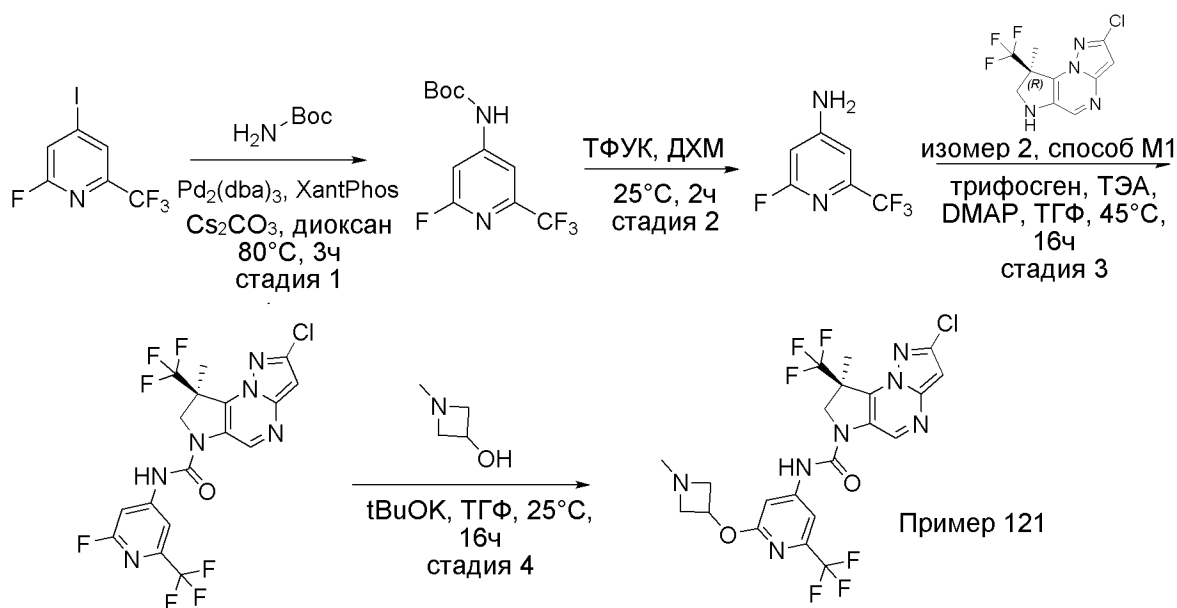


Подвергали N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксамида (41 мг) очистке путем хиральной СФХ (колонка: Phenomenex Cellulose-2, 4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: *i*PrОН, 20 мМ аммиак--ВЭЖХ; расход: 2,5 мл/мин; градиент: от 5 В до 50% В в течение 5 минут; 210-320 нм; RT1: 3,434; RT2: 3,822). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 119** (15,4 мг, выход 26%) и концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 120** (15,3 мг, выход 26,2%). Соединения согласно примерам 119 и 120 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 119: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,31 (d, J=2,6 Гц, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,39 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,79 (s, 2H), 6,88 (t, J=54,6 Гц, 1H), 4,66 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 428 [M+H]⁺.

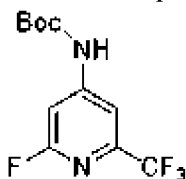
Пример 120: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,32 (d, J=2,6 Гц, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,36 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,89 (t, J=54,5 Гц, 1H), 4,62 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,06 (d, J=10,5 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 428 [M+H]⁺.

Способ Н4



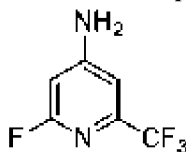
Пример 121: (R)-2-хлор-8-метил-N-(2-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-(2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамат



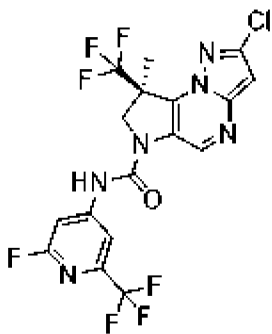
В перемешиваемый раствор 2-фтор-4-йод-6-(трифторметил)пиридина (500 мг, 1,7 ммоль) и трет-бутилкарбамата (302 мг, 2,6 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Xantphos (198 мг, 342 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (117 мг, 171 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,1 г, 3,4 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при 80°C. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (400 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 7,55-7,59 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 1,56 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-амин



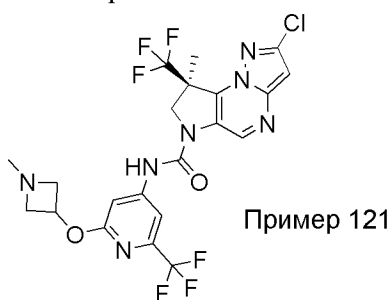
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (400 мг, 1,4 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-амин (200 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 6,79 (s, 1H), 6,22 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,64 (ушир., 2H). ЖХ-МС: m/z 181 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно способу **M1** (50 мг, 181,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (32 мг, 108,6 мкмоль) и ТЭА (27 мг, 271,8 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-амин (32 мг, 181,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (20 мг, 181,2 мкмоль) и ТЭА (182 мг, 1,8 ммоль). Перемешивали смесь при 45°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюентов с получением (R)-2-хлор-N-(2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ: 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,91 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,61 (d, J=12 Гц, 1H), 4,21 (d, J=12 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 483 [M+H]⁺.

Стадия 4: (R)-2-хлор-8-метил-N-(2-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

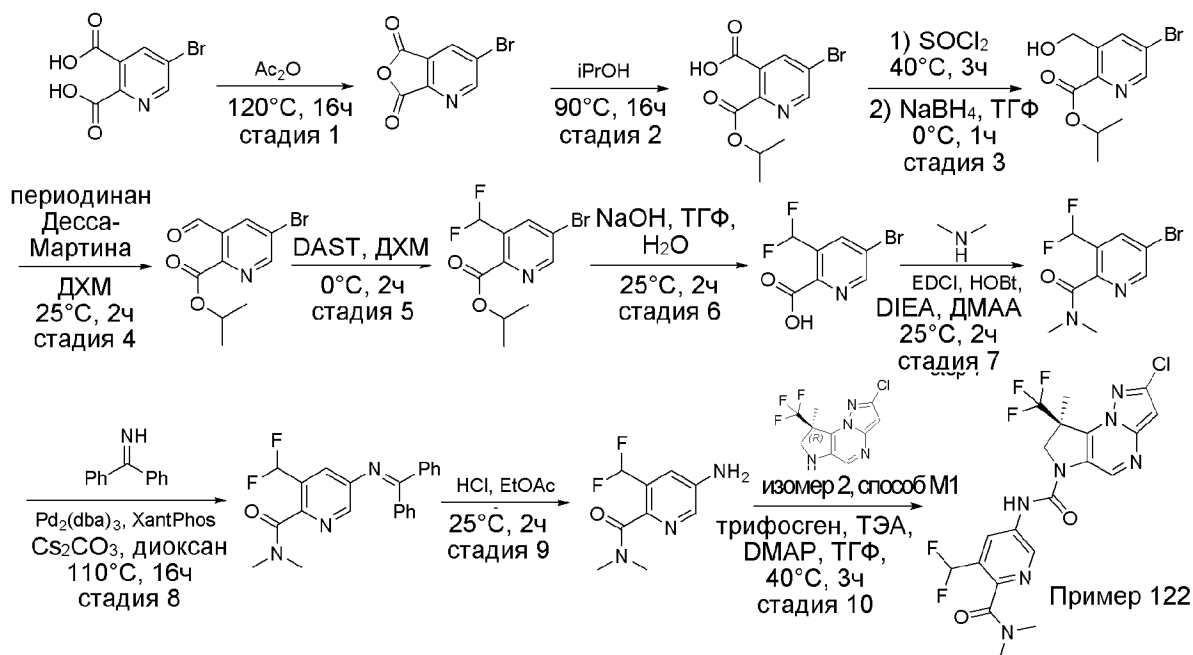


В перемешиваемый раствор (R)-2-хлор-N-(2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, 62,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 1-метилазетидин-3-ол (12 мг, 133,3 мкмоль) и трет-бутоксид калия (15 мг, 133,3 мкмоль). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(2-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)-

пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (3 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 121** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

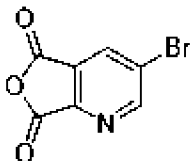
Пример 121: ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 9,35 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,21-5,23 (m, 1H), 4,81 (d, $J=12$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=12$ Гц, 1H), 3,83-3,85 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 14



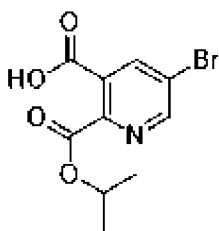
Пример 122: (*R*)-2-хлор-*N*-(5-(дифторметил)-6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

Стадия 1: 3-бромфуоро[3,4-*b*]пиридин-5,7-дион



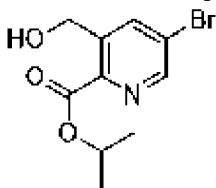
Перемешивали раствор 5-бромпиридин-2,3-дикарбоновой кислоты (5,0 г, 20,3 ммоль) в уксусном ангидриде (20 мл) при 120°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Растирали остаток с петролейным эфиром (100 мл) и отфильтровывали твердое вещество с получением 3-бромфуоро[3,4-*b*]пиридин-5,7-диона (4,5 г, выход 87%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-бром-2-(изопропоксикарбонил)никотиновая кислота



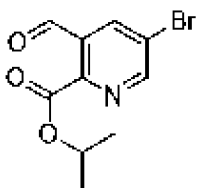
Перемешивали смесь 3-бромфуро[3,4-*b*]пиридин-5,7-диона (4,4 г, 19,3 ммоль) в изопропанолe (100 мл) при 90°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением 5-бром-2-(изопропоксикарбонил)никотиновой кислоты (4,4 г, выход 79%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 288 $[M+H]^+$.

Стадия 3: изопропил-5-бром-3-(гидроксиметил)пиколинат



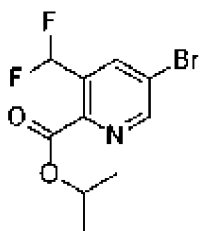
Перемешивали раствор 5-бром-2-(изопропоксикарбонил)никотиновой кислоты (5,0 г, 17,4 ммоль) в тионилхлориде (3,1 г, 26,0 ммоль) при 40°C в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Растворяли остаток в тетрагидрофуране (100 мл) и по частям добавляли боргидрид натрия (985 мг, 26,0 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением изопропил-5-бром-3-(гидроксиметил)пиколината (2,5 г, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 274 $[M+H]^+$.

Стадия 4: изопропил-5-бром-3-формилпиколинат



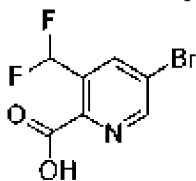
В перемешиваемый раствор изопропил-5-бром-3-(гидроксиметил)пиколината (2,5 г, 9,1 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (4,6 г, 10,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением изопропил-5-бром-3-формилпиколината (1,1 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 272 $[M+H]^+$.

Стадия 5: изопропил-5-бром-3-(дифторметил)пиколинат



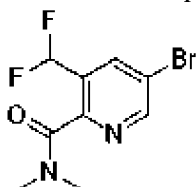
В перемешиваемый раствор изопропил-5-бром-3-формилпиколината (1,1 г, 4,0 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли DAST (1,9 г, 12,1 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (30 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением изопропил-5-бром-3-(дифторметил)-пиколината (500 мг, выход 42%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,87 (d, $J=2,4$, 1H), 8,28 (d, $J=2,4$, 1H), 7,45 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 5,31-5,38 (m, 1H), 1,44 (d, $J=6,4$ Гц, 6H). ЖХ-МС: m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: 5-бром-3-(дифторметил)пиколиновая кислота



В перемешиваемую смесь изопропил-5-бром-3-(дифторметил)пиколината (500 мг, 1,7 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (5 мл) добавляли NaOH (748 мг, 18,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Доводили pH до 3 при помощи HCl (1 M). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 10 мл). Сушили объединенный органический раствор над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-(дифторметил)пиколиновой кислоты (400 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

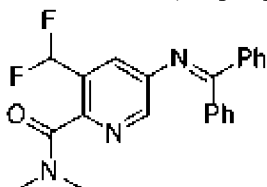
Стадия 7: 5-бром-3-(дифторметил)-N, N-диметилпиколинамид



В перемешиваемый раствор 5-бром-3-(дифторметил)пиколиновой кислоты (300 мг, 1,2 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (10 мл) добавляли гидрохлорид диметиламина (194 мг, 2,4 ммоль), EDCI (297 мг, 1,5 ммоль), HOBt (209 мг, 1,5 ммоль) и DIEA (461 мг, 3,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (30 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным

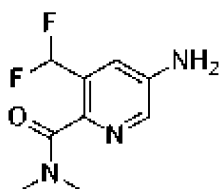
сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-бром-3-(дифторметил)-N, N-диметилпиколинамида (200 мг, выход 60%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 279 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-N, N-диметилпиколинамид



В смесь 5-бром-3-(дифторметил)-N, N-диметилпиколинамида (200 мг, 717 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли дифенилметанимин (260 мг, 1,4 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (223 мг, 215 мкмоль), Xantphos (124 мг, 215 мкмоль) и Cs_2CO_3 (700 мг, 2,1 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли полученную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата с получением 3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-N, N-диметилпиколинамида (200 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 380 $[M+H]^+$.

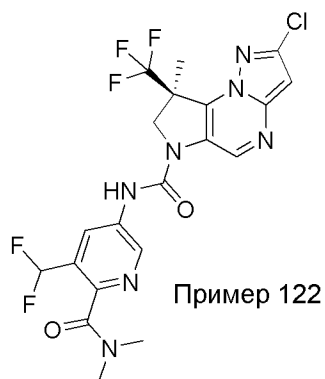
Стадия 9: 5-амино-3-(дифторметил)-N, N-диметилпиколинамид



В раствор 3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-N, N-диметилпиколинамида (200 мг, 527 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляли HCl (1 мл, 1 М). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 5 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюента с получением 5-амино-3-(дифторметил)-N, N-диметилпиколинамида (90 мг, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 8,10 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=55,8$ Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 216 $[M+H]^+$.

Стадия 10: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-

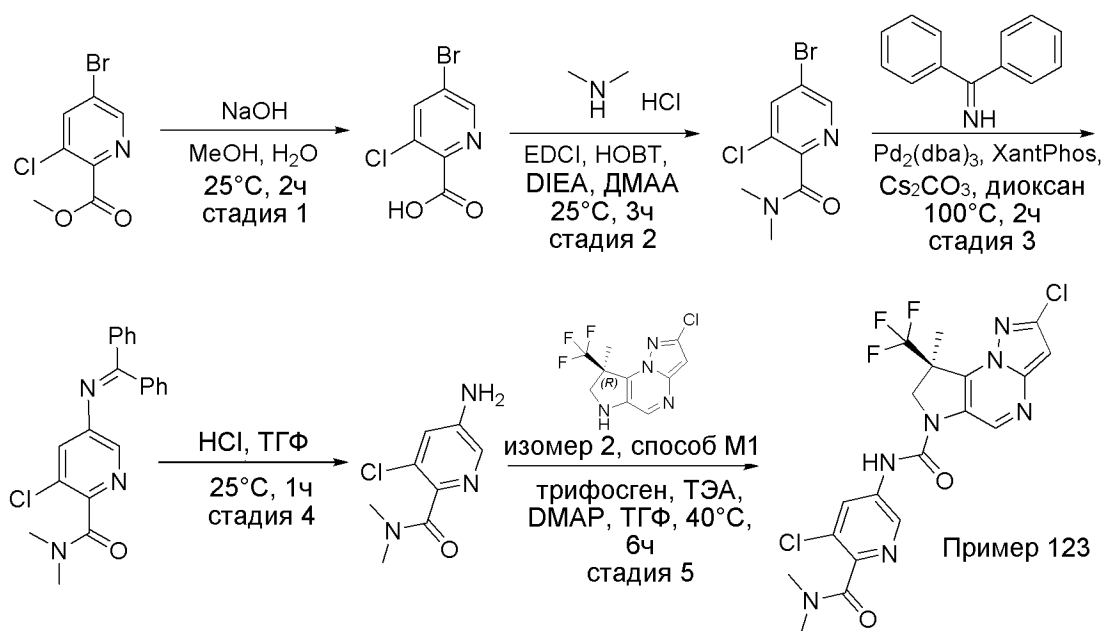
карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-амино-3-(дифторметил)-N, N-диметилпиколинамида (50 мг, 232 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (41 мг, 139 мкмоль) и ТЭА (35 мг, 348 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (77 мг, 279 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (57 мг, 465 мкмоль) и ТЭА (235 мг, 2,3 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (18 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 122** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

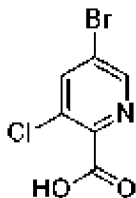
Пример 122 : ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,54 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,91 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,10 (t, $J=54,9$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,83 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ J4



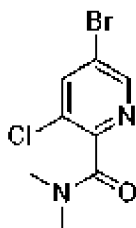
Пример 123: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-3-хлорпиколиновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-5-бром-3-хлорпиколината (5 г, 20,0 ммоль) в метаноле (40 мл) и воде (20 мл) добавляли гидроксид натрия (1,6 г, 39,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Доводили pH до 3 при помощи HCl (1 М). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенный органический раствор над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-хлорпиколиновой кислоты (3,7 г, выход 77%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 236 [M+H]⁺.

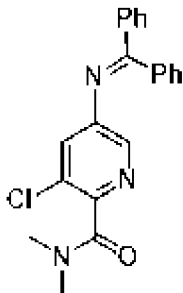
Стадия 2: 5-бром-3-хлор-N, N-диметилпиколинамид



В перемешиваемый раствор 5-бром-3-хлорпиколиновой кислоты (3,7 г, 15,5 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (40 мл) добавляли гидрохлорид диметиламина (1,3 г, 15,6 ммоль),

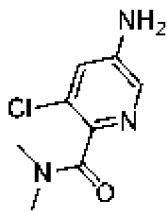
EDCI (3,9 г, 20,3 ммоль), HOBT (2,7 г, 20,3 ммоль) и DIEA (6,0 г, 46,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-бром-3-хлор-N, N-диметилпиколинамида (3,4 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 263 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)-N, N-диметилпиколинамид



В смесь 5-бром-3-хлор-N, N-диметилпиколинамида (2,0 г, 7,6 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли дифенилметанимин (1,4 г, 7,5 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (780 мг, 753,5 мкмоль), Xantphos (440 мг, 760 мкмоль) и Cs_2CO_3 (7,4 г, 22,8 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме. Разбавляли полученную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата с получением 3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)-N, N-диметилпиколинамида (1,7 г, выход 61%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 364 $[M+H]^+$.

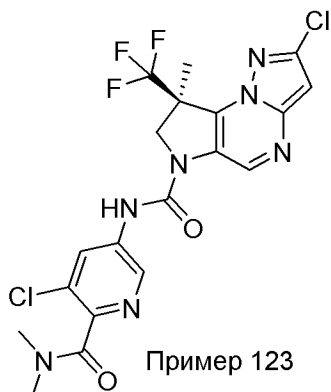
Стадия 4: 5-амино-3-хлор-N, N-диметилпиколинамид



В раствор 3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)-N, N-диметилпиколинамида (700 мг, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли HCl (4 мл, 1 М). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 20 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 5-амино-3-хлор-N, N-диметилпиколинамида (252 мг, выход 65%) в виде белого

твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 200 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

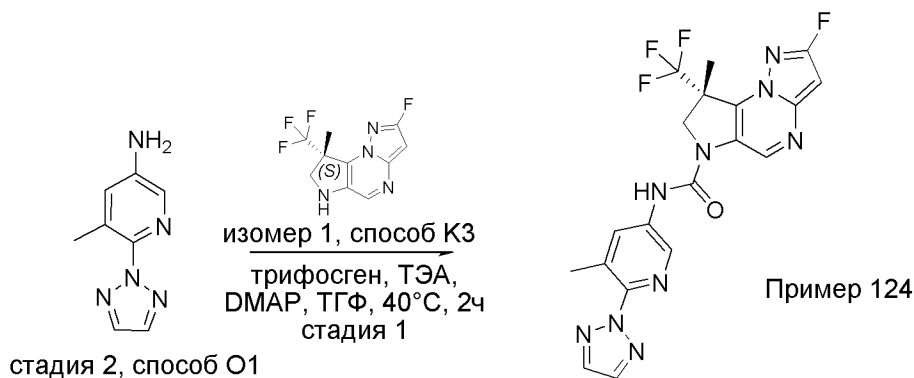


Пример 123

В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (100 мг, 361 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (64 мг, 217 мкмоль) и ТЭА (55 мг, 542 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-амино-3-хлор-N, N-диметилпиколинамида (108 мг, 542 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (88 мг, 723 мкмоль) и ТЭА (366 мг, 3,6 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 6 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (13,7 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 123** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 123: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,52 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,83 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 502 $[M+H]^+$.

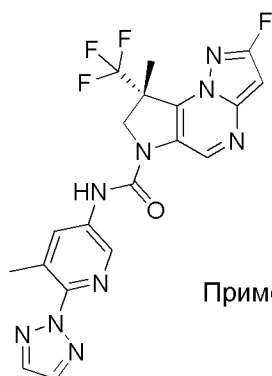
Способ К4



Пример 124: (S)-2-фтор-8-метил-N-(5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-

карбоксами́д

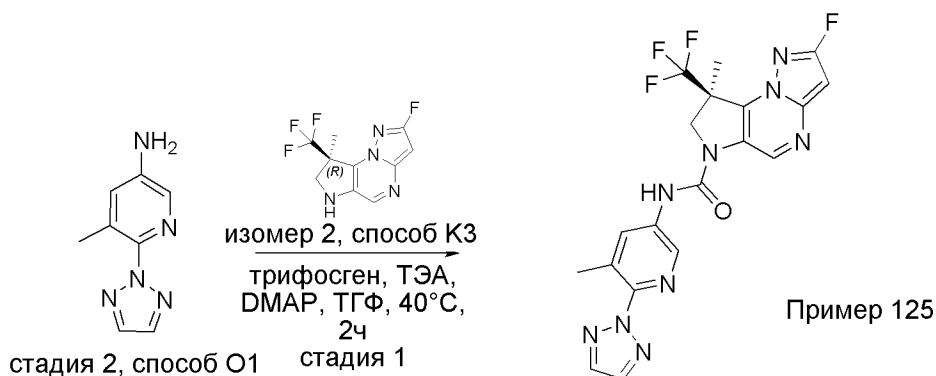
Стадия 1: (S)-2-фтор-8-метил-N-(5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксами́д



Пример 124

В перемешиваемый раствор (S)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (**изомер 1 согласно способу КЗ**; 30 мг, 115,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (20 мг, 69,1 ммоль) и ТЭА (17 мг, 172,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (стадия 2 **способа О1**; 35 мг, 172,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (21 мг, 173,0 мкмоль) и ТЭА (117 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (S)-2-фтор-8-метил-N-(5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (16,6 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 124: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 9,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,06 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

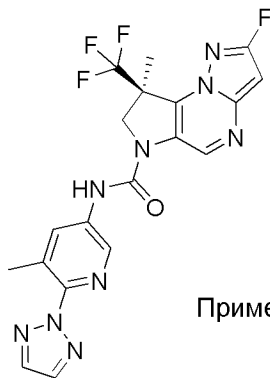
Способ L4

Пример 125

Пример 125: (R)-2-фтор-8-метил-N-(5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-

3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (R)-2-фтор-8-метил-N-(5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

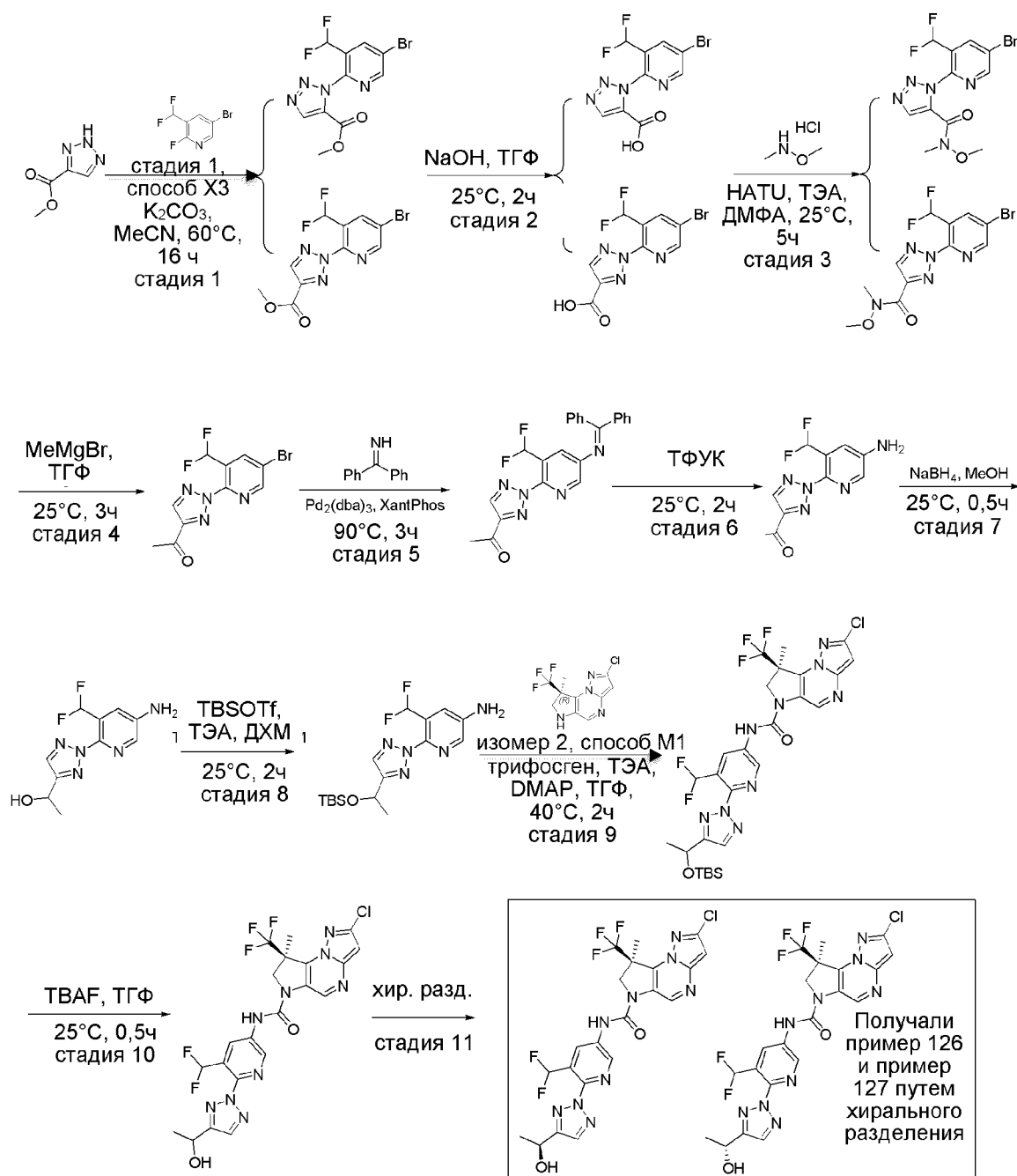


Пример 125

В перемешиваемый раствор (R)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (**изомер 2 согласно способу КЗ**; 30 мг, 115,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (20 мг, 69,1 мкмоль) и ТЭА (17 мг, 172,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа О1**; 62 мг, 230,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (21 мг, 173,0 мкмоль) и ТЭА (117 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-фтор-8-метил-N-(5-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (10,9 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

Пример 125: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 9,41 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,34 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

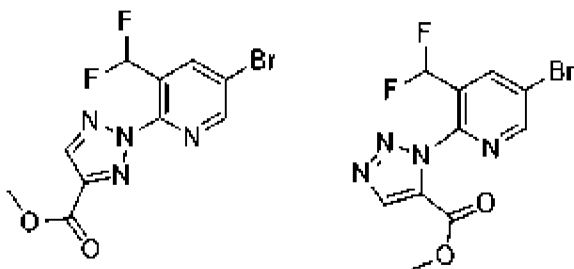
Способ М4



Пример 126 и 127: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*R*)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(4-((*S*)-1-гидроксиэтил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(4-(((*R*)-1-гидроксиэтил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

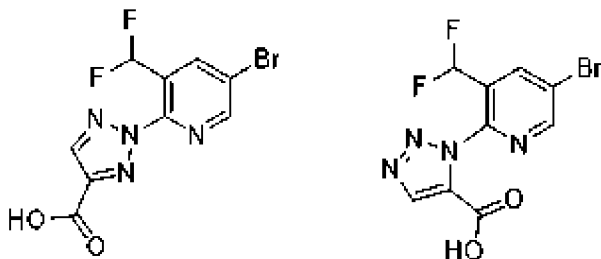
Стадия 1: Смесь метил-2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и метил-1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-

карбоксилата



В раствор метил-2Н-триазол-4-карбоксилата (8,0 г, 62,9 ммоль) в ацетонитриле (130 мл) добавляли K_2CO_3 (26,1 г, 188,8 ммоль) и 5-бром-3-(дифторметил)-2-фторпиридин (стадия 1 **способа ХЗ**; 15,6 г, 69,2 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 16 часов. После охлаждения до 25°C гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 30% петролейного эфира и 70% этилацетата в качестве элюента с получением смеси 2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и метил-1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (7,5 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 333 $[M+H]^+$.

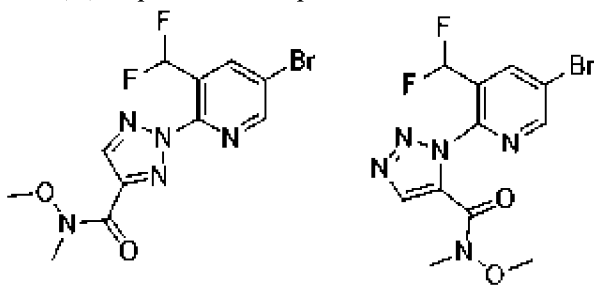
Стадия 2: Смесь 2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и 1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты



В смесь 2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и метил-1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (2,0 г, 6,0 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли NaOH (480 мг, 12,0 ммоль) в воде (8 мл). Перемешивали полученный раствор при 25°C в течение 2 часов. Доводили pH до 3-4 при помощи HCl (1M). Концентрировали смесь для удаления тетрагидрофурана. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением смеси 2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и 1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (1,2 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 319 $[M+H]^+$.

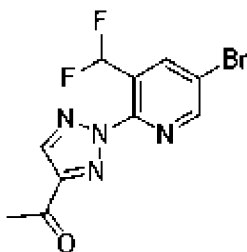
Стадия 3: Смесь 2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-N-метокси-N-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды и 1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-N-метокси-N-

метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамида



В смесь 2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты и 1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (1,5 г, 4,7 ммоль) и гидрохлорида N, O-диметилгидроксиламина (700 мг, 7 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли НАТУ (2,7 г, 7,1 ммоль) и ТЭА (1,4 г, 14,1 ммоль). Перемешивали полученный раствор при 25°C в течение 5 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением смеси 2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-N-метокси-N-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида и 1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-N-метокси-N-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (1,3 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 362 $[M+H]^+$.

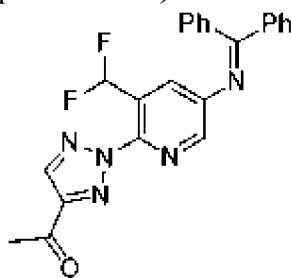
Стадия 4: 1-(2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-он



В смесь 2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-N-метокси-N-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида и 1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-N-метокси-N-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамида (7,0 г, 19,3 ммоль) в тетрагидрофуране (140 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (58 мл, 58,0 ммоль, 1 М в ТГФ) при -20°C в атмосфере азота. Перемешивали полученный раствор при -20°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-она (1,8 г, выход 29%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 8,84 (d, $J=2,1$ Гц, 1H) 8,43 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,67 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 2,76 (s, 3H).

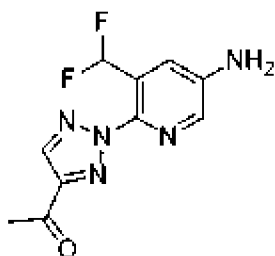
ЖХ-МС: m/z 317 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 1-(2-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-он



В перемешиваемый раствор 1-(2-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-она (1,8 г, 5,7 ммоль) и дифенилметанимина (1,1 г, 6,2 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли XantPhos (246 мг, 425,5 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (259 мг, 283,8 мкмоль) и Cs_2CO_3 (4,6 г, 14,1 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 3 часов. После охлаждения до 25°C гасили реакцию водой (30 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 30 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(2-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-она (850 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 418 $[M+H]^+$.

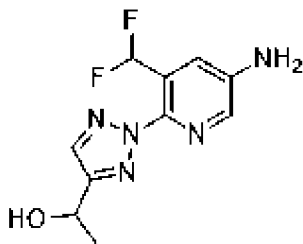
Стадия 6: 1-(2-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-он



Перемешивали раствор 1-(2-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-она (890 мг, 2,1 ммоль) в ТФУК (20 мл) при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали раствор в вакууме. Доводили pH до 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(2-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-она (320 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 8,77 (s, 1H), 8,06 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=54,6$ Гц, 1H), 2,78 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 254 $[M+H]^+$.

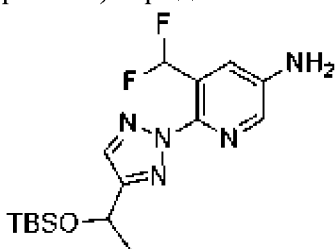
Стадия 7: 1-(2-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-

ил)этан-1-ол



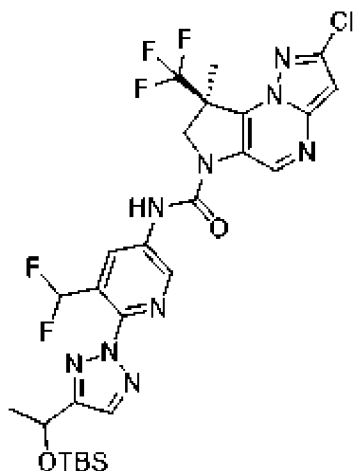
В перемешиваемую смесь 1-[2-[5-амино-3-(дифторметил)-2-пиридил]триазол-4-ил]этанона (150 мг, 592,4 мкмоль) в метаноле (10 мл) добавляли NaBH_4 (27 мг, 710,8 мкмоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(2-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-ола (120 мг, выход 79%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 8,13 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,33 (t, $J=54,9$ Гц, 1H), 5,21 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,67 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: 6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин



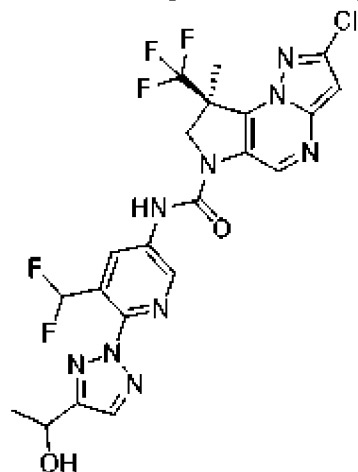
В перемешиваемую смесь 1-(2-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-ола (120 мг, 470,2 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТЭА (142,7 мг, 1,4 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (248,5 мг, 940,3 мкмоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением 6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин (160 мг, выход 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 8,11 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J=54,9$ Гц, 1H), 5,17 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,55 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9: (8R)-N-(6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



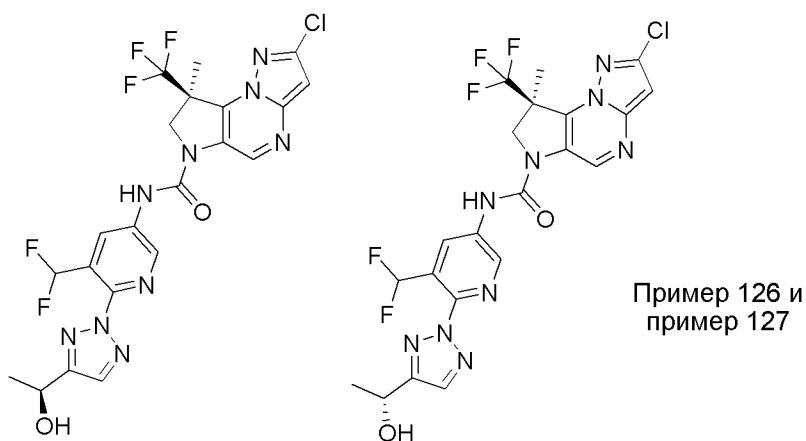
В перемешиваемую смесь 6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амина (150 мг, 405,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (72 мг, 243,5 мкмоль) и ТЭА (62 мг, 608,9 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (67 мг, 243,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли ТЭА (411 мг, 4,1 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (99,20 мг, 811,94 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением (8R)-N-(6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (110 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,66 (ушир., 1H), 9,35 (s, 1H), 8,93 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,36 (t, J=54,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,16 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,85 (d, J=11,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=11,2 Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,04 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 672 [M+H]⁺.

Стадия 10: (8R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь (8R)-N-(6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (110 мг, 163,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли TBAF (1 М в тетрагидрофуране, 1 мл) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 70 мг неочищенного продукта. Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (38 мг, выход 41%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,67 (ушир., 1H), 9,38 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,42 (t, $J=54,6$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,56 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,93-5,03 (m, 1H), 4,88 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,49 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 11: Разделение энантиомеров с получением (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(4-((R)-1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(4-((S)-1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



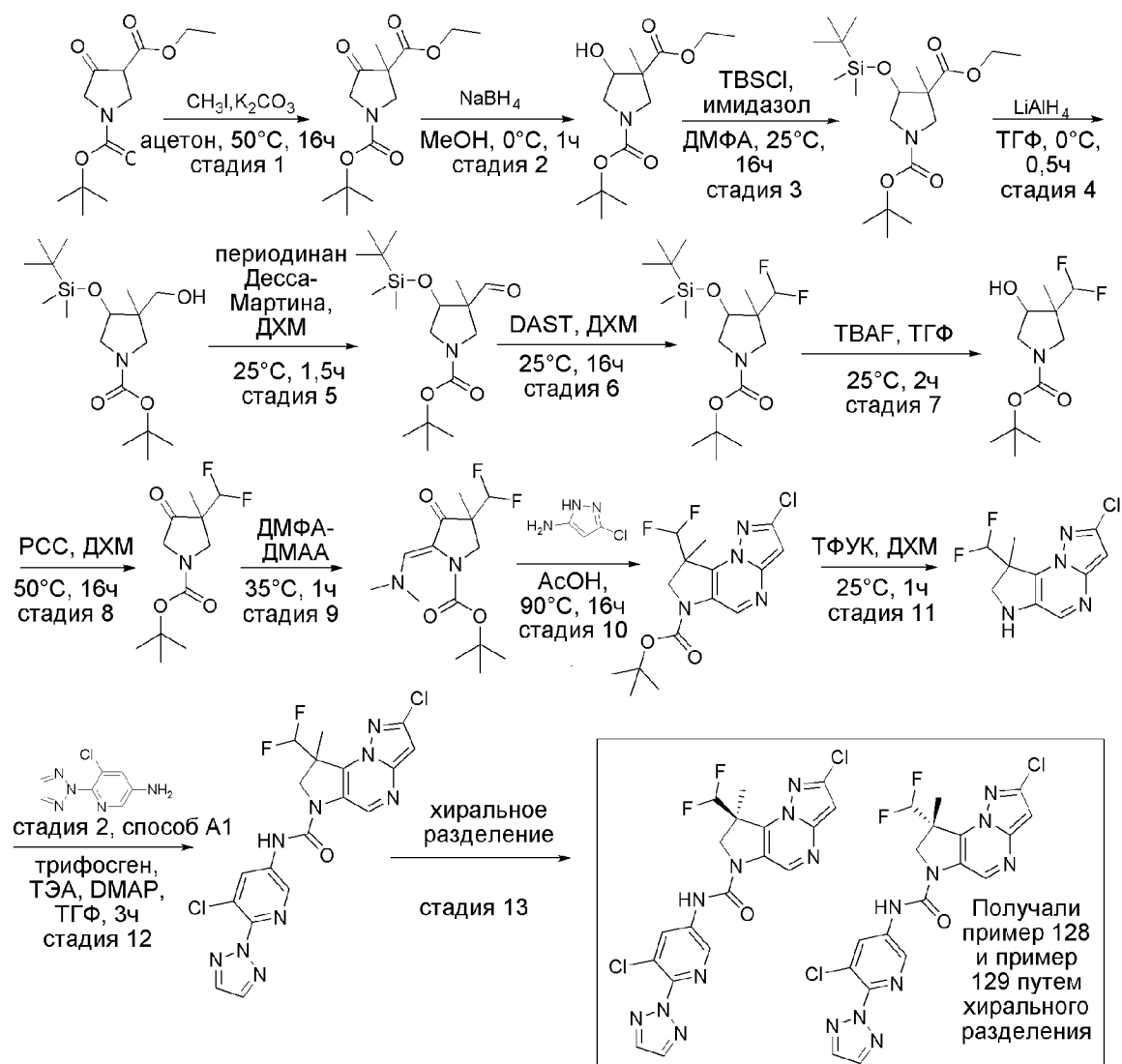
Подвергали (8R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (35 мг, 62,7 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ; колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс.:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH_3 -MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 40 мл/мин; градиент: от 7 В до 7 В в течение 37 минут; 220/254 нм; RT1: 31,2; RT2: 34,3; объем пробы: 0,4 мл; число циклов: 7. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 126** (9,0 мг, выход 26%) в виде

белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 127** (6,9 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества. Соответствующие стереоизомеры соединений согласно **примерам 126 и 127** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**. Соединения согласно примерам 126 и 127 представляют собой диастереомеры, причем стереоцентр, присоединенный к трифторметилу, имеет абсолютную конфигурацию, и стереоцентр при карбиноле имеет относительную конфигурацию (т.е. стереоцентр при карбиноле в одном из соединений согласно примерам 126 и 127 имеет (S)-конфигурацию, и стереоцентр при карбиноле в другом из соединений согласно примерам 126 и 127 имеет (R)-конфигурацию).

Пример 126: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,67 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,94 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,41 (t, $J=54,4$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,55 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,93-5,00 (m, 1H), 4,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,47 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

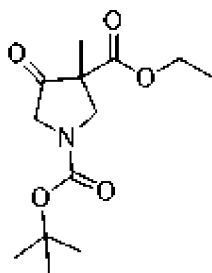
Пример 127: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,65 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,93 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,39 (t, $J=54,4$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,54 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,89-5,00 (m, 1H), 4,85 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,47 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ N4



Примеры 128 и 129: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

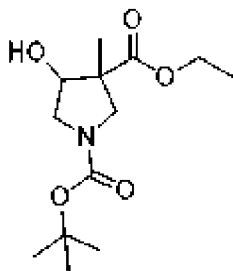
Стадия 1: 1-(трет-бутил)-3-этил-3-метил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилат



В перемешиваемый раствор 1-(трет-бутил)-3-этил-4-оксопирролидин-1,3-

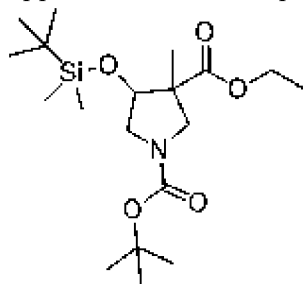
дикарбоксилата (400 г, 1,6 моль) в ацетоне (2000 мл) добавляли K_2CO_3 (430 г, 3,2 моль) и йодметан (442 г, 3,2 моль). Перемешивали полученную смесь при 50°C в течение 16 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-3-метил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (320 г, выход 75,9%) в виде желтого маслянистого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 4,11-4,14 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 2H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,25-3,34 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,08-1,11 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 272 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 1-(трет-бутил)-3-этил-4-гидрокси-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилат



В перемешиваемый раствор 1-(трет-бутил)-3-этил-3-метил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (210 г, 774,0 ммоль) в этаноле (1000 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (30 г, 774,0 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Выливали смесь в воду (1000 мл) и концентрировали в вакууме. Экстрагировали смесь этилацетатом (3x 1000 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-4-гидрокси-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (98,7 г, выход 46,7%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 274 $[M+H]^+$.

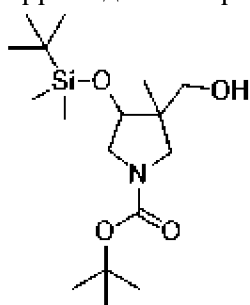
Стадия 3: 1-(трет-бутил)-3-этил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилат



В перемешиваемый раствор 1-(трет-бутил)-3-этил-4-гидрокси-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (98,7 г, 361,1 ммоль) в N, N-диметилформамиде (500 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (108,8 г, 722,2 ммоль) и имидазол (98,3 г, 1,5 моль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов. Выливали смесь в воду (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x 1000 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия

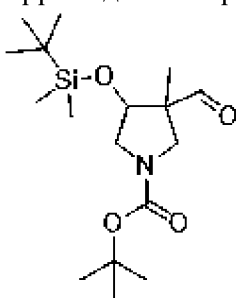
и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% петролейного эфира и 80% этилацетата в качестве элюентов с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции в вакууме с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (25,8 г, выход 16,4%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 4,47-4,50 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,46-3,58 (m, 1H), 3,10-3,33 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор 1-(трет-бутил)-3-этил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (25,8 г, 66,6 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли LiAlH_4 (2,6 г, 66,6 ммоль) при 0°C . Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 0°C . В смесь добавляли воду (2,6 г) и 10% водный раствор NaOH (2,6 г). Фильтровали полученную смесь и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (21,2 г, выход 92,2%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

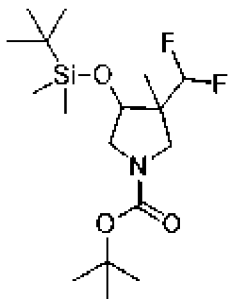
Стадия 5: трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-формил-3-метилпирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (21,2 г, 61,3 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (52,1 г, 122,7 ммоль) при 25°C . Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1,5 часа. Гасили реакцию водой (800 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 800 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (600 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50%

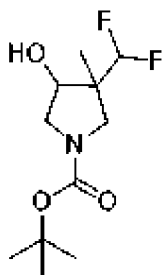
этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-формил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (11,1 г, выход 48,4%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 344 $[M+H]^+$.

Стадия 6: трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-формил-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (11,1 г, 32,3 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли DAST (15,6 г, 96,9 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов. Нагревали реакционную смесь до 25°C и перемешивали в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (500 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 500 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (5,5 г, выход 46,6%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 366 $[M+H]^+$.

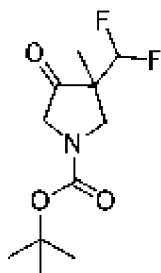
Стадия 7: трет-бутил-3-(дифторметил)-4-гидрокси-3-метилпирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(дифторметил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (5,5 г, 15,0 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли TBAF (62 мл, 1 М в тетрагидрофуране) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-(дифторметил)-4-гидрокси-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (1,1 г, выход 28,3%) в виде желтого

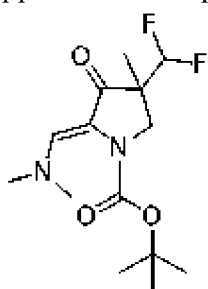
маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 252 $[M+H]^+$.

Стадия 8. Трет-бутил-3-(дифторметил)-3-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат



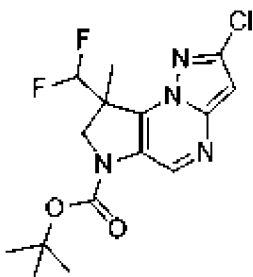
В перемешиваемую смесь трет-бутил-3-(дифторметил)-4-гидрокси-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (1,1 г, 4,2 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли РСС (4,6 г, 21,3 ммоль) и SiO_2 (4,6 г) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 16 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-(дифторметил)-3-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (500 мг, выход 47,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 250 $[M+H]^+$.

Стадия 9. Трет-бутил-(Z)-4-(дифторметил)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат



Перемешивали смесь трет-бутил-3-(дифторметил)-3-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,0 ммоль) в ДМФА-ДМАА (25 мл) при 35°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением трет-бутил-(Z)-4-(дифторметил)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (700 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 305 $[M+H]^+$.

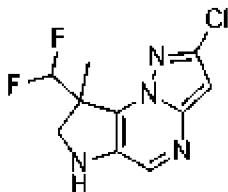
Стадия 10. Трет-бутил-2-хлор-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(Z)-4-(дифторметил)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (700 мг, 2,3 ммоль) в толуоле (20 мл)

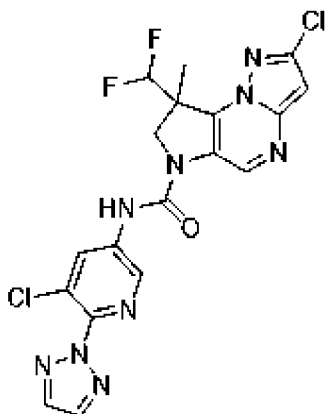
добавляли уксусную кислоту (2 мл) и 3-хлор-1Н-пиразол-5-амин (324,4 мг, 2,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-2-хлор-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (220 мг, выход 26,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 359 $[M+H]^+$.

Стадия 11. 2-хлор-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В раствор трет-бутил-2-хлор-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (220 мг, 613,2 мкмоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 50 мл). Концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 30% петролейного эфира и 70% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-хлор-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (120 мг, выход 72,6%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 259 $[M+H]^+$.

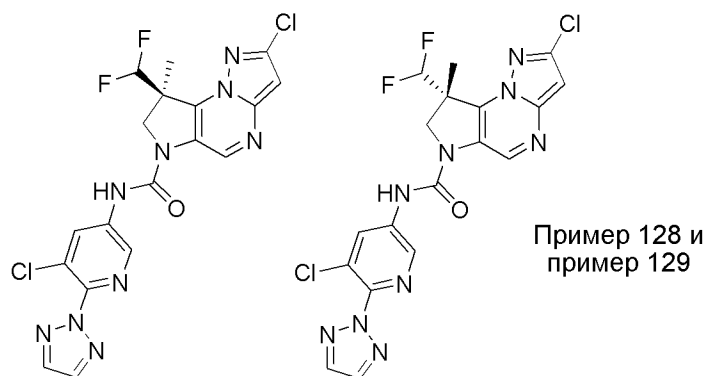
Стадия 12: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 137 мг, 698,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли трифосген (83 мг, 279,4 мкмоль) и ТЭА (142 мг, 1,4 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2-

хлор-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (120 мг, 465,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Гасили реакцию, добавляя воду (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением неочищенного продукта. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (57 мг, 117,5 мкмоль) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 480 [M+H]⁺.

Стадия 13: Разделение энантиомеров с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (S)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



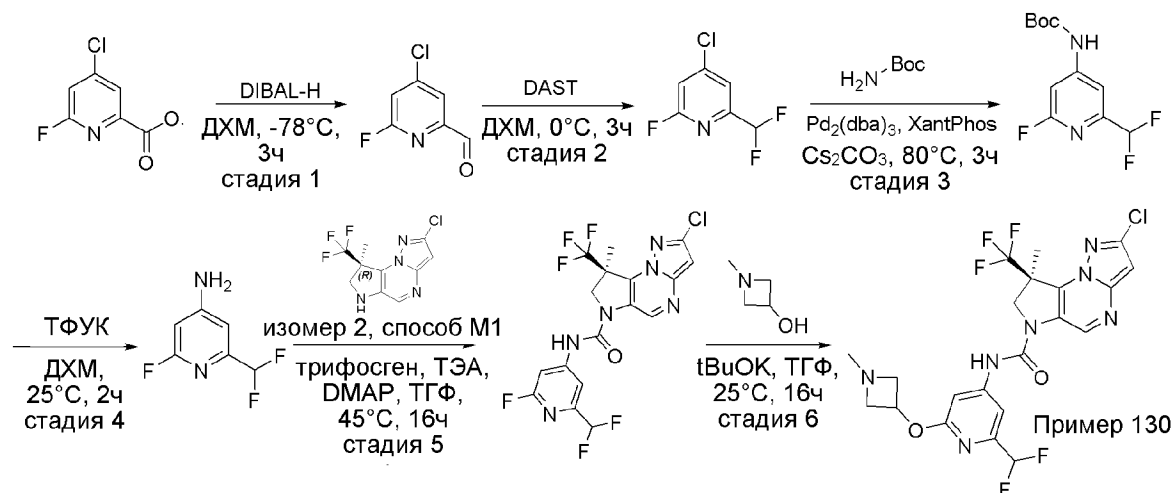
Подвергали 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (57 мг, 117,5 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20 В до 20 В в течение 12 минут; 254/220 нм; RT1: 7,818; RT2: 9,92; объем пробы: 0,8 мл; число циклов: 5. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 129** (10 мг, выход 4,4%) в виде беловатого твердого вещества, и концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 128** (10 мг, выход 4,4%) в виде беловатого твердого вещества. Соединения согласно примерам 128 и 129 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 128: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,64 (ушир., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,80 (t, J=55,6 Гц, 1H), 4,70 (d,

$J=10,8$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,80 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 480 $[M+H]^+$.

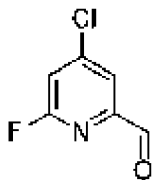
Пример 129: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,64 (ушир., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,77 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,79 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,80 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 480 $[M+H]^+$.

Способ О4



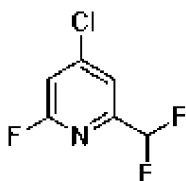
Пример 130: (*R*)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид.

Стадия 1: 4-хлор-6-фторпиколинальдегид



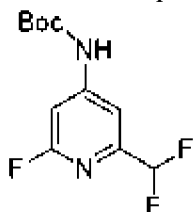
В перемешиваемый раствор метил-4-хлор-6-фторпиколината (4,0 г, 21,1 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (21 мл, 21,1 ммоль, 1M в дихлорметане) при -78°C . Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при -78°C . Гасили реакцию насыщенным водным тартратом калия-натрия (100 мл) при -78°C . Оставляли смесь нагреваться до 25°C и фильтровали. Промывали фильтрат дихлорметаном (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 85% петролейного эфира и 15% этилацетата в качестве элюентов с получением 4-хлор-6-фторпиколинальдегида (1,5 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 9,91 (s, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 160 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 4-хлор-2-(дифторметил)-6-фторпиридин



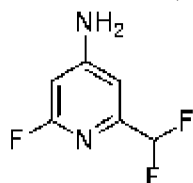
В раствор 4-хлор-6-фторпириколинальдегида (1,5 г, 9,4 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли DAST (3 г, 18,8 ммоль) при -30°C . Перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 3 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (150 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 150 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 4-хлор-2-(дифторметил)-6-фторпиридина (1,0 г, выход 54%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 7,55 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 6,52 (t, $J=56$ Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-(2-(дифторметил)-6-фторпиридин-4-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор 4-хлор-2-(дифторметил)-6-фторпиридина (1,0 г, 5,5 ммоль) и трет-бутилкарбамата (1,3 г, 11,1 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли XantPhos (637 мг, 1,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (570 мг, 550,8 мкмоль) и Cs_2CO_3 (3,6 г, 11,1 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 3 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C . Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(2-(дифторметил)-6-фторпиридин-4-ил)карбамата (800 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 7,75 (ушир., 1H), 7,55 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 6,45 (t, $J=56$ Гц, 1H), 1,51 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

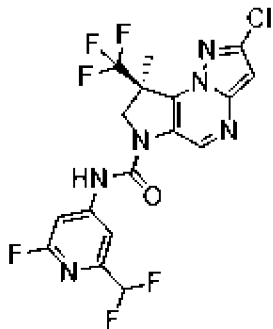
Стадия 4: 2-(дифторметил)-6-фторпиридин-4-амин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(2-(дифторметил)-6-фторпиридин-4-ил)карбамата (800 мг, 3,1 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия,

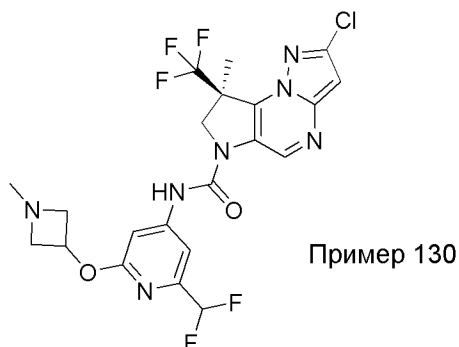
и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-(дифторметил)-6-фторпиридин-4-амин (400 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,90 (ушир., 2H), 6,73 (s, 1H), 6,45 (t, $J=56$ Гц, 1H), 6,14-6,16 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 163 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: (R)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)-6-фторпиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно способу **M1** (100 мг, 362,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (64 мг, 217,4 мкмоль) и ТЭА (49 мг, 489,4 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор трет-бутил-3-((5-амино-1-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (118 мг, 724,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (88 мг, 724,6 мкмоль) и ТЭА (364 мг, 3,6 ммоль). Перемешивали смесь при 45°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Выливали смесь в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюентов с получением (R)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)-6-фторпиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (80 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ : 9,39 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,52 (t, $J=56$ Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43-4,45 (m, 2H), 2,03 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

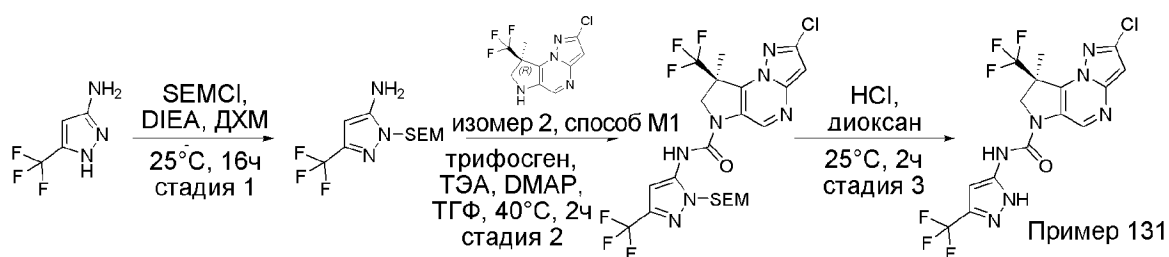
Стадия 6: (R)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (R)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)-6-фторпиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида (30 мг, 172,0 мкмоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли 1-метилазетидин-3-ол (30 мг, 344,0 мкмоль) и трет-бутоксид калия (38 мг, 344,0 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(2-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида (2 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 130** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1**.

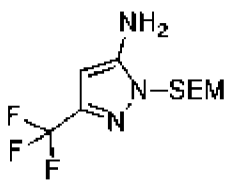
Пример 130: ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ : 9,35 (s, 1H), 7,52 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,53 (t, $J=56$ Гц, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 4,78 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,43-4,45 (m, 2H), 4,17 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,03-4,05 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Р4



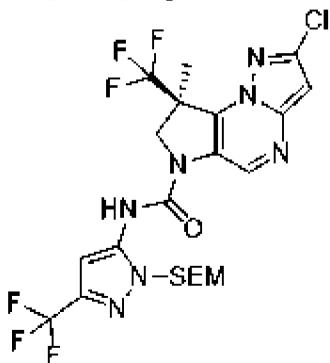
Пример 131: (R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-N-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-амин



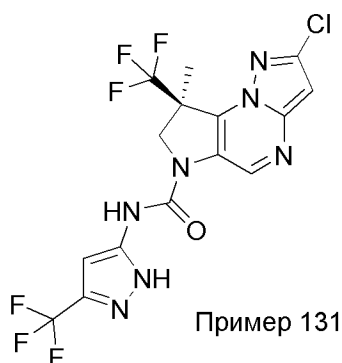
В перемешиваемую смесь 3-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-амин (1,0 г, 6,6 ммоль) и DIEA (1,7 г, 13,2 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли (2-(хлорметокси)этил)-триметилсилан (1,1 г, 6,6 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 88% петролейного эфира и 12% этилацетата в качестве элюентов с получением 3-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-5-амин (870 мг, выход 37%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 6,05 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 0,76-0,83 (m, 2H), 0,03 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 282 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-N-(3-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-5-ил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 3-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-5-амин (203 мг, 722,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (64 мг, 217 мкмоль) и ТЭА (55 мг, 542,2 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (100 мг, 361,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиримидин-4-амин (66 мг, 542,2 мкмоль) и ТЭА (366 мг, 3,6 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-N-(3-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-5-ил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (200 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,22 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,86 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,19 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,59 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 0,85 (t, J=8,0 Гц, 2H), 0,03 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 584 [M+H]⁺.

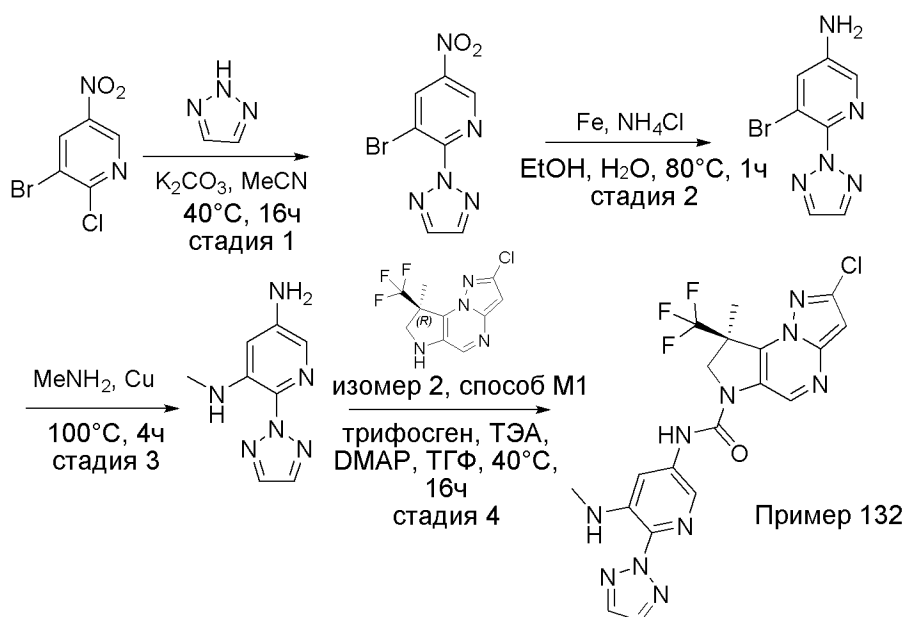
Стадия 3: (R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-N-(3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь (*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-*N*-(3-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (100 мг, 171,2 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl (10 мл, 40,0 ммоль, 4М в диоксане). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (*R*)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-*N*-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (16,6 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 131** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

Пример 131: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ: 9,43 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,54 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,02 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H). ЖХ-МС: *m/z* 454 [M+H]⁺.

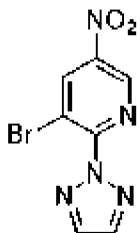
Способ Q4



Пример 132: (*R*)-2-хлор-8-метил-*N*-(5-(метиламино)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-

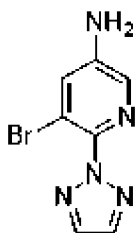
ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-бром-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин



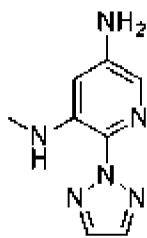
В перемешиваемый раствор 3-бром-2-хлор-5-нитропиридина (10,0 г, 42,4 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли 2H-1,2,3-триазол (3,2 г, 46,6 ммоль) и K_2CO_3 (11,7 г, 84,7 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 40°C. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Фильтровали реакционную смесь и промывали собранное твердое вещество этилацетатом (3 × 200 мл). Концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением 3-бром-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (2,5 г, выход 22%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 9,42 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,22 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,31 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 270 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин



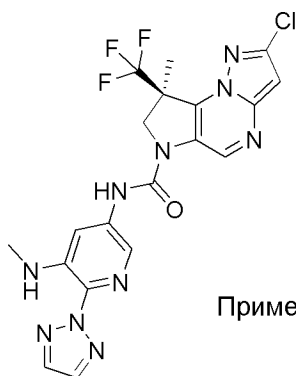
В раствор 3-бром-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (1,0 г, 3,7 ммоль) в этаноле (45 мл) и воде (15 мл) добавляли Fe (1,0 г, 18,6 ммоль) и NH_4Cl (0,8 г, 14,8 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 1 часа. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Фильтровали реакционную смесь и промывали твердое вещество этилацетатом (3 × 50 мл). Концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (0,8 г, выход 89%) в виде желтого маслянистого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 8,01 (ушир., 2H) 7,82 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=4$ Гц, 1H), 6,14 (s, 2H); ЖХ-МС: m/z 240 $[M+H]^+$

Стадия 3: N³-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3,5-диамин



В перемешиваемый раствор 5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (500 мг, 3,3 ммоль) в метиламине (4 мл, 40% в воде) добавляли медь (8 мг, 0,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 4 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением N³-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3,5-диамина (280 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,98 (s, 2H), 7,11 (d, J=4 Гц, 1H), 6,32 (s, J=4 Гц, 1H), 5,57-5,59 (m, 1H), 5,49 (ушир., 2H), 2,67 (d, J=4 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 191 [M+H]⁺.

Стадия 3: (R)-2-хлор-8-метил-N-(5-(метиламино)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



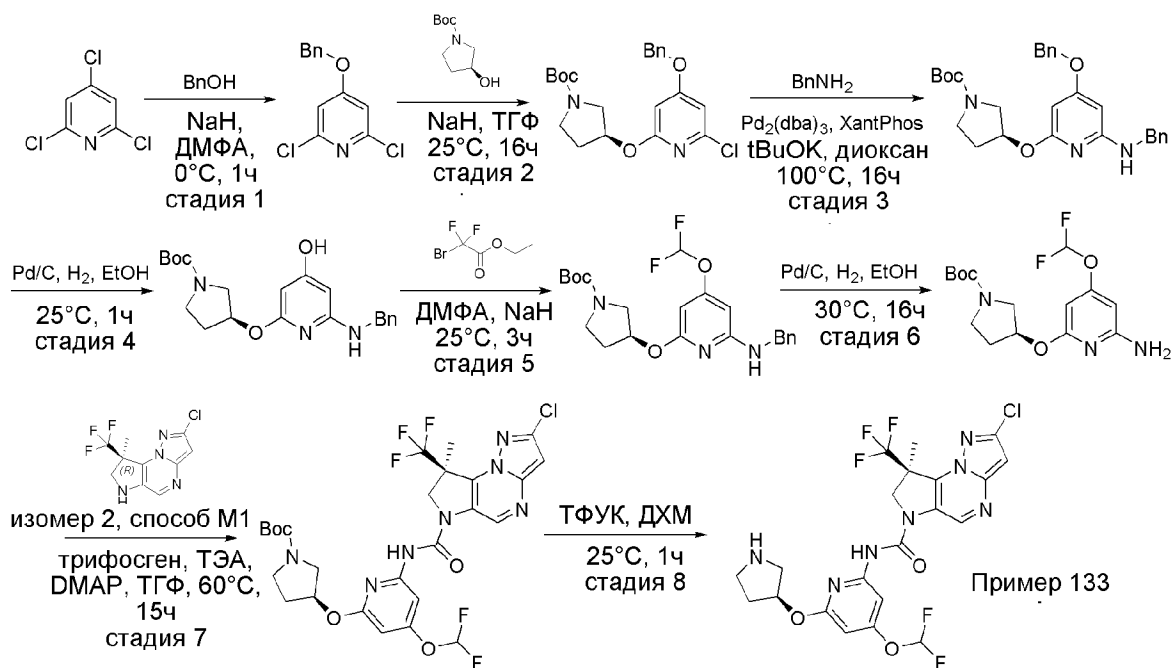
Пример 132

В перемешиваемый раствор N³-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3,5-диамина (42 мг, 217 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (26 мг, 87 мкмоль) и ТЭА (22 мг, 217,4 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (40 мг, 144,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (146 мг, 1,4 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (2 мг, 14,5 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением неочищенного продукта. Подвергали неочищенный продукт

очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(5-(метиламино)-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (38,6 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 132** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

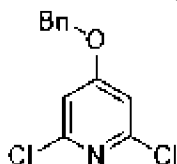
Пример 132: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,36 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,05 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,24-6,27 (m, 1H), 4,87 (d, $J=12$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=12$ Гц, 1H), 2,81 (d, $J=4$ Гц, 3H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ R4



Пример 133: (R)-2-хлор-N-(4-(дифторметокси)-6-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

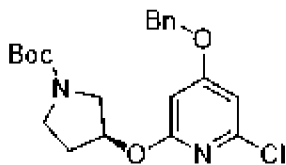
Стадия 1: 4-(бензилокси)-2,6-дихлорпиридин



В перемешиваемый раствор фенолметанола (5,9 г, 54,8 ммоль) в ДМФА (50 мл) по частям добавляли NaH (2,4 г, 54,8 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 минут. Затем добавляли 2,4,6-трихлорпиридин (10 г, 54,8 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным

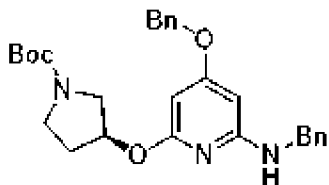
сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением 4-(бензилокси)-2,6-дихлорпиридина (7 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 254 $[M+H]^+$.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-3-((4-(бензилокси)-6-хлорпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



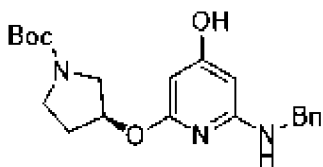
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (5,2 г, 27,5 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по частям добавляли NaH (1,1 г, 26,4 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 минут. Затем добавляли 4-(бензилокси)-2,6-дихлорпиридин (7 г, 27,5 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 85% петролейного эфира и 15% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(S)-3-((4-(бензилокси)-6-хлорпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (3,7 г, выход 33%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 405 $[M+H]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-3-((6-(бензиламино)-4-(бензилокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



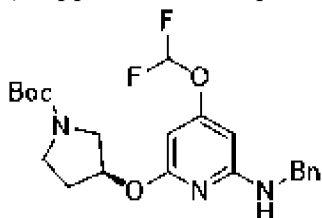
В смесь трет-бутил-(3S)-3-[(4-бензилокси-6-хлор-2-пиридил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 4,9 ммоль) в диоксане (160 мл) добавляли бензиламин (582 мг, 5,4 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (1,5 г, 1,5 ммоль), Xantphos (857 мг, 1,5 ммоль) и *t*-BuOK (1,7 г, 14,8 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме. Разбавляли полученную смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата с получением трет-бутил-(S)-3-((6-(бензиламино)-4-(бензилокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, выход 28%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 476 $[M+H]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-3-((6-(бензиламино)-4-гидроксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



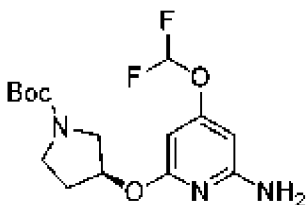
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(3S)-3-[[6-(бензиламино)-4-бензилокси-2-пиридил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (3,5 г, 3,8 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли Pd/C (924 мг, 10%). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(S)-3-((6-(бензиламино)-4-гидрокси-2-пиридил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 386 $[M+H]^+$.

Стадия 5: трет-бутил-(S)-3-((6-(бензиламино)-4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-3-((6-(бензиламино)-4-гидрокси-2-пиридил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 1,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) по частям добавляли NaH (93 мг, 2,3 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 минут. Затем добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (355 мг, 1,7 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×30 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(S)-3-((6-(бензиламино)-4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (68 мг, выход 13%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 436 $[M+H]^+$.

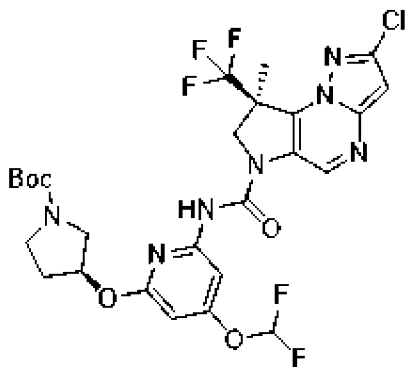
Стадия 6: трет-бутил-(S)-3-((6-амино-4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-3-((6-(бензиламино)-4-(дифторметокси)-

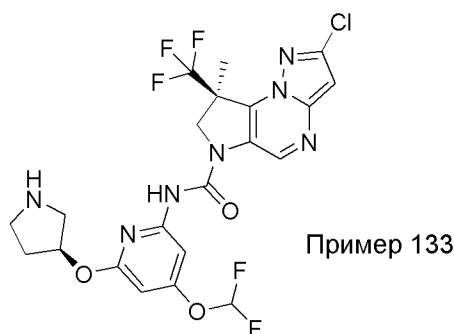
пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (68 мг, 148,4 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10%). Перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 16 часов в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(S)-3-((6-амино-4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-пирролидин-1-карбоксилата (30 мг, выход 44%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 346 $[M+H]^+$.

Стадия 7: трет-бутил-(S)-3-(((6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу M1** (22 мг, 79,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (14 мг, 47,4 мкмоль) и ТЭА (16 мг, 158,1 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор трет-бутил-(S)-3-((6-амино-4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (30 мг, 87,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (21 мг, 172,9 мкмоль) и ТЭА (26 мг, 256,9 мкмоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 15 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(S)-3-(((6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (55 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 648 $[M+H]^+$.

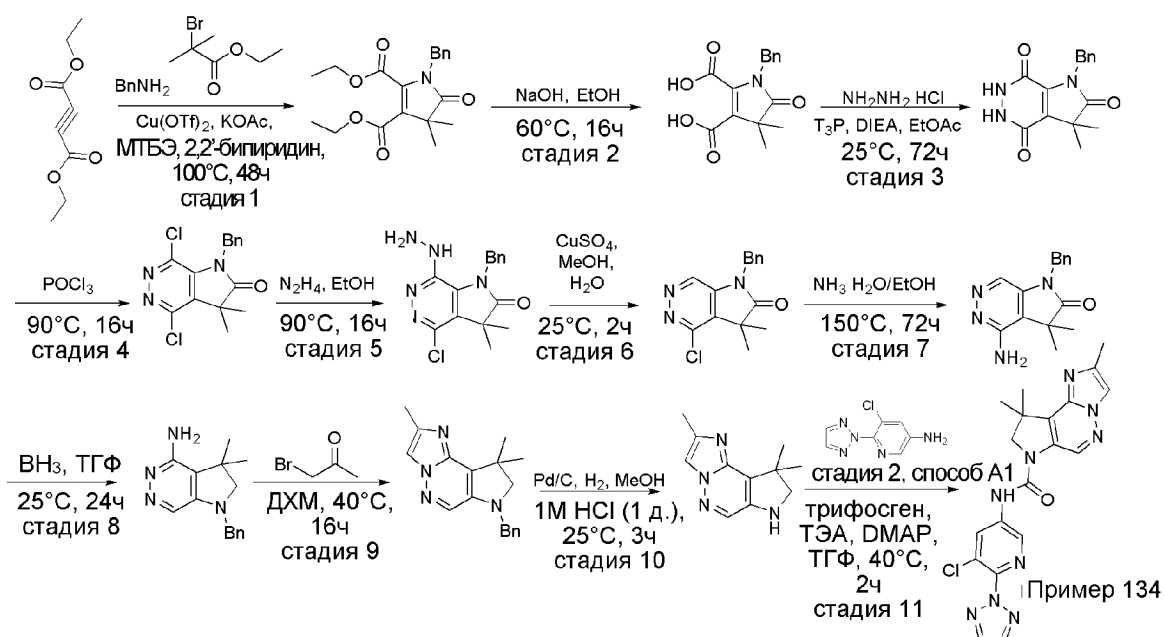
Стадия 8: (R)-2-хлор-N-(4-(дифторметокси)-6-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-3-(((6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)-4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (53 мг, 34,4 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакцию смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(4-(дифторметокси)-6-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (11 мг, выход 58%) в виде беловатого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 133** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу М1.

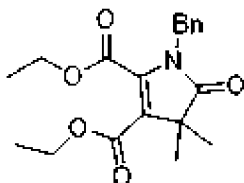
Пример 133: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,30 (s, 1H), 7,43 (t, $J=73,2$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,97 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=12$ Гц, 1H), 3,20-3,28 (m, 2H), 2,83-3,02 (m, 3H), 2,07-2,11 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,80-1,89 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ S4



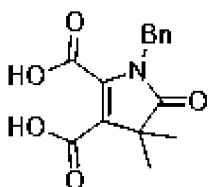
Пример 134: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид

Стадия 1: диэтил-1-бензил-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2,3-дикарбоксилат



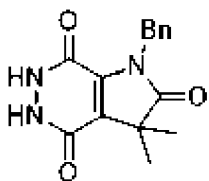
В перемешиваемый раствор фенилметанамина (16,5 г, 154,3 ммоль) в метил-трет-бутиловом эфире (300 мл) по каплям добавляли диэтил-бут-2-индиоат (26,2 г, 154,3 ммоль) и этил-2-бром-2-метилпропаноат (60,2 г, 308,5 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Затем в раствор добавляли $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5,6 г, 15,4 ммоль), 2,2'-бипиридин (2,4 г, 15,4 ммоль) и KOAc (15,1 г, 154,3 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 48 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Удаляли растворитель в вакууме. Разбавляли остаток дихлорметаном (500 мл). Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением диэтил-1-бензил-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2,3-дикарбоксилата (50 г, выход 80%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 7,28-7,35 (m, 3H), 7,15-7,18 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,08-4,24 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,27 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,11 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 1-бензил-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2,3-дикарбоновая кислота



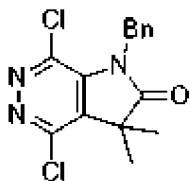
В перемешиваемый раствор диэтил-1-бензил-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2,3-дикарбоксилата (36,0 г, 104,2 ммоль) в метаноле (240 мл) и воде (110 мл) добавляли NaOH (12,5 г, 312,7 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 16 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (500 мл). Доводили pH до 1-2 при помощи HCl (4 M). Экстрагировали смесь этилацетатом (2x 500 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-бензил-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2,3-дикарбоновой кислоты (24,5 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,20-7,40 (m, 3H), 7,12-7,14 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 1,28 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 1-бензил-3,3-диметил-5,6-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-2,4,7(3H)-трион



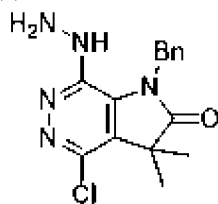
В перемешиваемый раствор 1-бензил-4,4-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло-2,3-дикарбоновой кислоты (5,0 г, 17,3 ммоль) в этилацетате (300 мл) добавляли моногидрохлорид гидразина (2,4 г, 34,6 ммоль), циклический ангидрид 1-пропилфосфоновой кислоты (22,0 г, 69,1 ммоль, 50% в этилацетате) и DIEA (11,2 г, 86,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 72 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (500 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 500 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 1-бензил-3,3-диметил-5,6-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-2,4,7(3H)-трион (4,5 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,20-7,40 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 1,52 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 286 [M+H]⁺.

Стадия 4: 1-бензил-4,7-дихлор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-он



Перемешивали раствор 1-бензил-3,3-диметил-5,6-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-2,4,7(3H)-триона (11 г, 38,56 ммоль) в оксихлориде фосфора (59,1 г, 385,6 ммоль) при 90°C в течение 16 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (500 мл). Промывали органический слой насыщенным водным раствором NaHCO₃ (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 85% петролейного эфира и 15% этилацетата в качестве элюента с получением 1-бензил-4,7-дихлор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-она (8 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,01-7,48 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 1,50 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 322 [M+H]⁺.

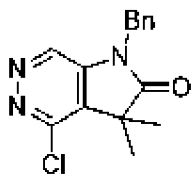
Стадия 5: 1-бензил-4-хлор-7-гидразинил-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-он



В перемешиваемый раствор 1-бензил-4,7-дихлор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-

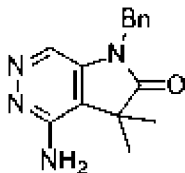
пирроло[2,3-d]пиридазин-2-она (2,6 г, 8,1 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли гидрат гидразина (6,1 г, 121,1 ммоль, 80%). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 1-бензил-4-хлор-7-гидразинил-3,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-она (1,5 г, выход 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,41 (ушир., 1H), 7,07-7,34 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 4,39 (ушир., 2H), 1,43 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: 1-бензил-4-хлор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-он



В перемешиваемый раствор 1-бензил-4-хлор-7-гидразинил-3,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-она (800 мг, 2,5 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли CuSO_4 (2,0 г, 12,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток этилацетатом (50 мл). Промывали органический слой солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-бензил-4-хлор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-она (500 мг, выход 62%) в виде коричневого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,24 (s, 1H), 7,02-7,59 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

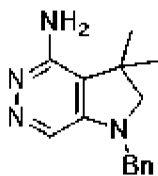
Стадия 7: 4-амино-1-бензил-3,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-он



В перемешиваемый раствор 1-бензил-4-хлор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-она (1 г, 3,48 ммоль) в этаноле (0,5 мл) добавляли гидроксид аммония (30 мл). Перемешивали реакционную смесь при 150°C в течение 72 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюентов с получением 4-амино-1-бензил-3,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-она (500 мг, выход 48%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,47 (d, $J=1,6$ Гц, 1H),

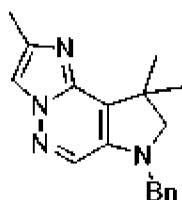
7,23-7,39 (m, 5H), 6,37 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 1,39 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 269 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 1-бензил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-4-амин



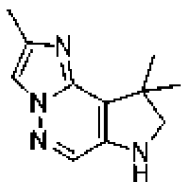
В перемешиваемый раствор 4-амино-1-бензил-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-она (100 мг, 372,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли боран (3 мл, 3 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 24 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюентов с получением 1-бензил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-4-амина (28 мг, выход 26%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 255 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 7-бензил-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин



В перемешиваемый раствор 1-бензил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-4-амина (50 мг, 196,6 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли бромацетон (269 мг, 2,0 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 16 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 7-бензил-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазина (14 мг, выход 22%) в виде коричневого маслянистого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 7,90 (s, 1H), 7,56 (q, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,29-7,45 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,49 (d, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,60 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 293 $[M+H]^+$.

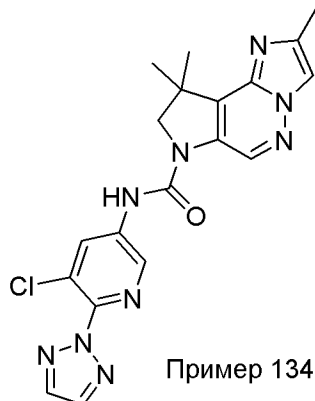
Стадия 10: 2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин



В перемешиваемый раствор 7-бензил-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазина (30 мг, 102,6 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг) и HCl (240 мкл, 1 М). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 90% дихлорметана

и 10% метанола в качестве элюентов с получением 2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазина (15 мг, выход 65%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 203 $[M+H]^+$.

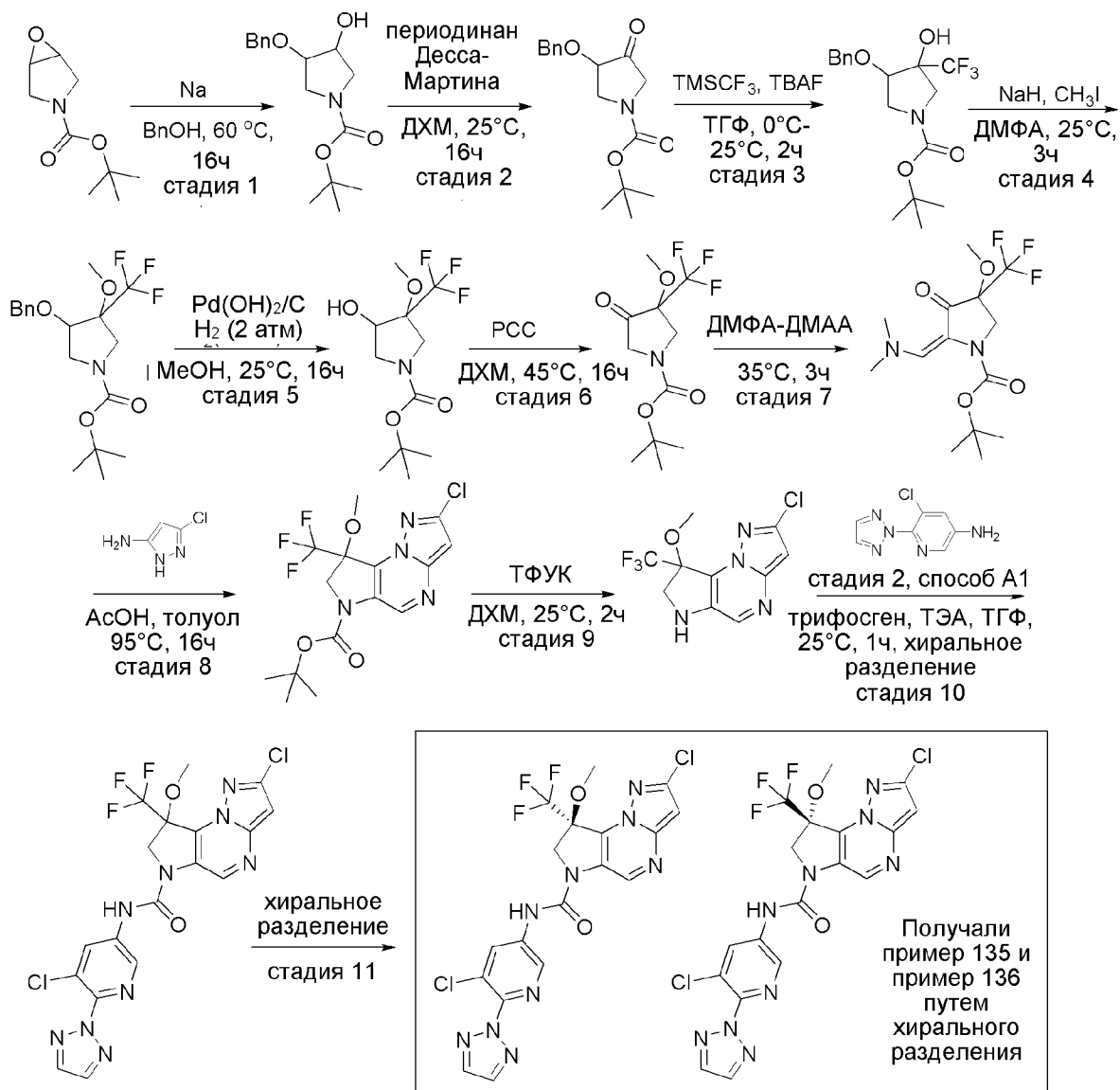
Стадия 11: N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксаимид



В раствор 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 10 мг, 51,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (13 мг, 44,5 мкмоль) и ТЭА (11 мг, 111,2 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазина (15 мг, 74,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли ТЭА (75 мг, 741,6 мкмоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 148,3 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюентов с получением 15 мг неочищенного продукта. Очищали полученный неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксамида (6,4 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества.

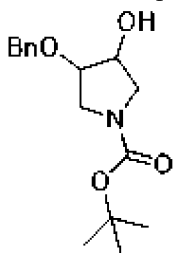
Пример 134: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,47 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,79 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,99 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,39 (d, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,63 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 424 $[M+H]^+$.

Способ Т4



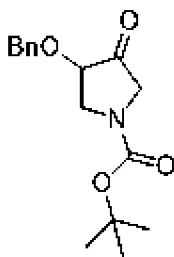
Примеры 135 и 136: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (*S*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-3-(бензилокси)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат



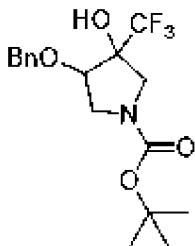
По частям добавляли натрий (9,3 г, 404,9 ммоль) в фенилметанол (146,0 г, 1,4 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 40 минут. Затем в реакционную смесь добавляли трет-бутил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (50,0 г, 270,0 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 16 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Гасили реакцию, добавляя воду (500 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 500 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-(бензилокси)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (40 г, выход 40%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,26-7,39 (m, 5H), 5,22 (d, $J=3$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J=3$ Гц, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: трет-бутил-3-(бензилокси)-4-оксопирролидин-1-карбоксилат



В раствор трет-бутил-3-(бензилокси)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (40,0 г, 136,5 ммоль) в дихлорметане (800 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (86,8 г, 240,8 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов. Отфильтровывали твердое вещество. В фильтрат добавляли дихлорметан (400 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHSO_3 (400 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (400 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-(бензилокси)-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (30 г, выход 75%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

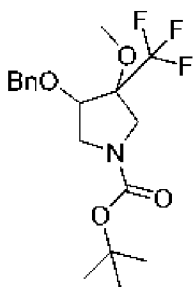
Стадия 3: трет-бутил-4-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В раствор трет-бутил-3-(бензилокси)-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (30 г, 102,7 ммоль) в тетрагидрофуране (800 мл) добавляли (трифторметил)триметилсилан (72,9 г, 513,5 ммоль). В полученный раствор добавляли фторид тетрабутиламмония (205 мл, 205 ммоль,

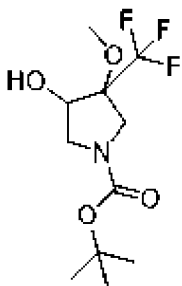
1 М в ТГФ) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (500 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 500 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным раствором NH₄Cl (3х 500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-4-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилата (20 г, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,27-7,37 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,18-4,23 (m, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 3,36 (d, J=12 Гц, 1H), 3,19-3,22 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z 362 [M+H]⁺.

Стадия 4: трет-бутил-4-(бензилокси)-3-метокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



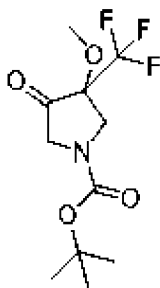
В раствор трет-бутил-4-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (20,0 г, 55,4 ммоль) в N, N-диметилформамиде (320 мл) добавляли NaN (4,4 г, 110,8 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Затем в смесь добавляли йодметан (23,6 г, 166,2 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 3 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (500 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (500 мл) и промывали соевым раствором (3х 500 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-4-(бензилокси)-3-метокси-3-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилата (15,6 г, выход 75%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 6,48-6,56 (m, 5H), 4,03 (s, 2H), 3,77-3,89 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 1H), 2,86-3,01 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 0,66 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z 376 [M+H]⁺.

Стадия 5: трет-бутил-4-гидрокси-3-метокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



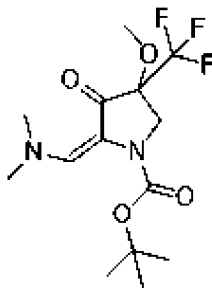
В раствор трет-бутил-4-(бензилокси)-3-метокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (15,6 г, 41,6 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (7,8 г, 50%). Трижды вакуумировали колбу и продували азотом, затем продували водородом. Перемешивали смесь в течение 16 часов при 25°C в атмосфере водорода из баллона. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-4-гидрокси-3-метокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (8,0 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 5,55 (s, 1H), 4,36 (d, $J=8$ Гц, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,06-3,12 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: трет-бутил-3-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В раствор трет-бутил-4-гидрокси-3-метокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (5 г, 17,5 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли РСС (37,6 г, 175 ммоль) и SiO_2 (37,6 г). Перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 16 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали полученный раствор в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 4,02-4,06 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

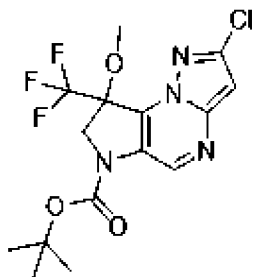
Стадия 7: трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-метокси-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



Перемешивали раствор трет-бутил-3-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 5,2 ммоль) в ДМФА-ДМАА (30 мл) при 35°C в течение 3 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученный раствор в вакууме с

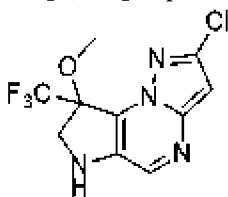
получением трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-метокси-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС: m/z 339 $[M+H]^+$.

Стадия 8: трет-бутил-2-хлор-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В раствор трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-метокси-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,7 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли 3-хлор-1Н-пиразол-5-амин (550 мг, 4,7 ммоль) и уксусную кислоту (3 мл). Перемешивали полученную смесь при 95°C в течение 16 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Концентрировали полученный раствор в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-2-хлор-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (265 мг, выход 14%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,16 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,20-4,41 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,57 (s, 9H); ЖХ-МС: m/z 393 $[M+H]^+$.

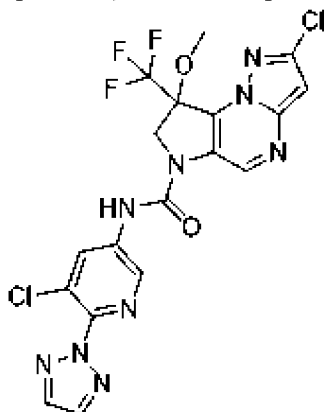
Стадия 9: 2-хлор-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В раствор трет-бутил-2-хлор-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (265 мг, 676,0 мкмоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли ТФУК (5 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 25°C. Концентрировали смесь в вакууме. Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-хлор-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (100 мг, выход 50%) в виде желтого маслянистого вещества.

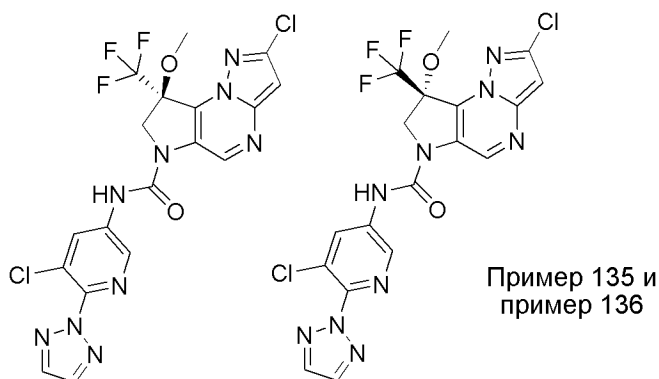
ЖХ-МС: m/z 293 $[M+H]^+$.

Стадия 10: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амина (стадия 2 **способа А1**; 100 мг, 512,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли трифосген (61 мг, 205,4 мкмоль) и ТЭА (104 мг, 1,0 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 2-хлор-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (100 мг, 342,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию, добавляя воду (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюентов с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (70 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 514 $[M+H]^+$.

Стадия 11: Разделение энантиомеров с получением (S)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

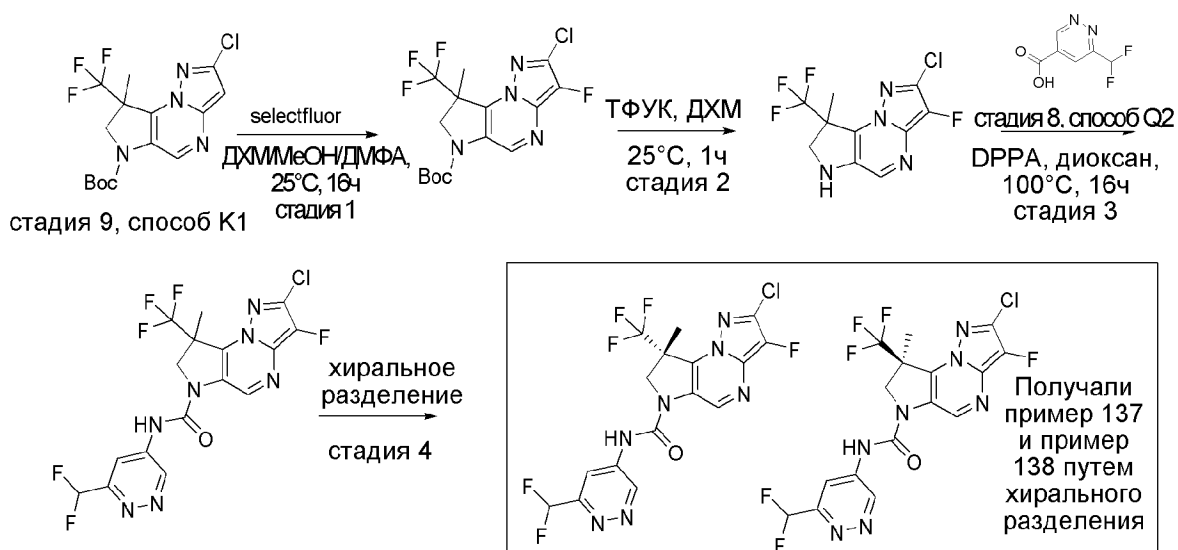


Подвергали 70 мг 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксиамида очистке путем хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс.:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50 В до 50 В в течение 14 минут; 220/254 нм; RT1: 7,66; RT2: 11,725; объем пробы: 3 мл; число циклов: 3). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 135** (24,5 мг, выход 13%) в виде беловатого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 136** (26 мг, выход 14%) в виде беловатого твердого вещества. Соединения согласно примерам 135 и 136 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 135: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,82 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,82 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,74-4,82 (m, 2H), 3,37 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 514 [M+H]⁺.

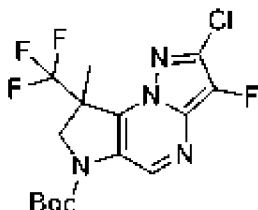
Пример 136: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,75 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,76 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,72-4,73 (m, 2H), 3,31 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 514 [M+H]⁺.

Способ U4



Примеры 136 и 137: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

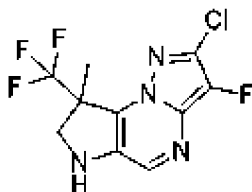
Стадия 1: трет-бутил-2-хлор-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилата (стадия 9 **способа K1**; 300 мг, 797,4 мкмоль) в метаноле (6 мл) и дихлорметане (6 мл) добавляли бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazоний-бицикло[2.2.2]октана (562 мг, 1,6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) в атмосфере азота при -20°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-2-хлор-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилата (110 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ¹H

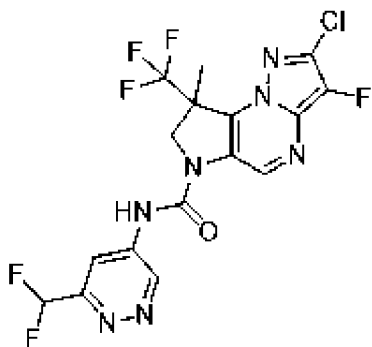
ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,21 (s, 1H), 4,01-4,37 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,23 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 395 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2-хлор-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-2-хлор-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилата (110 мг, 279,2 мкмоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли ТФУК (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-хлор-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (50 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,39 (s, 1H), 6,12 (ушир., 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 1,77 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 295 $[M+H]^+$.

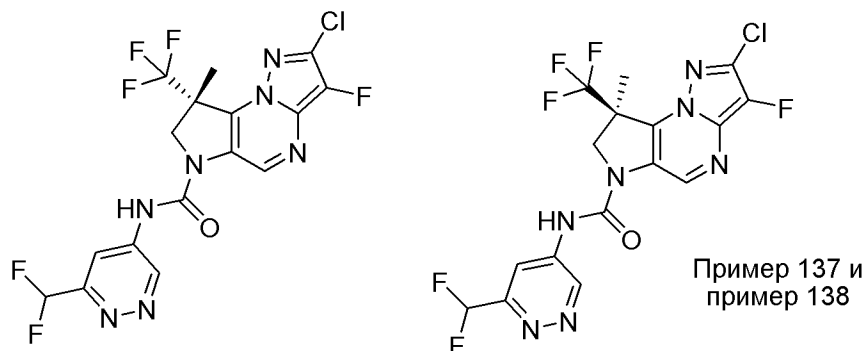
Стадия 3: 2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-хлор-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (50 мг, 170,0 мкмоль) и 6-(дифторметил)-пиридазин-4-карбоновой кислоты (стадия 8 **способа Q2**; 30 мг, 170,0 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли DPPA (56 мг, 204,0 мкмоль) и ТЭА (86 мг, 850 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 40 мг неочищенного продукта, который подвергли очистке путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с

получением 2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (18 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,94 (ушир., 1H), 9,48 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,19 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=54,2$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Разделение энантиомеров с получением (S)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

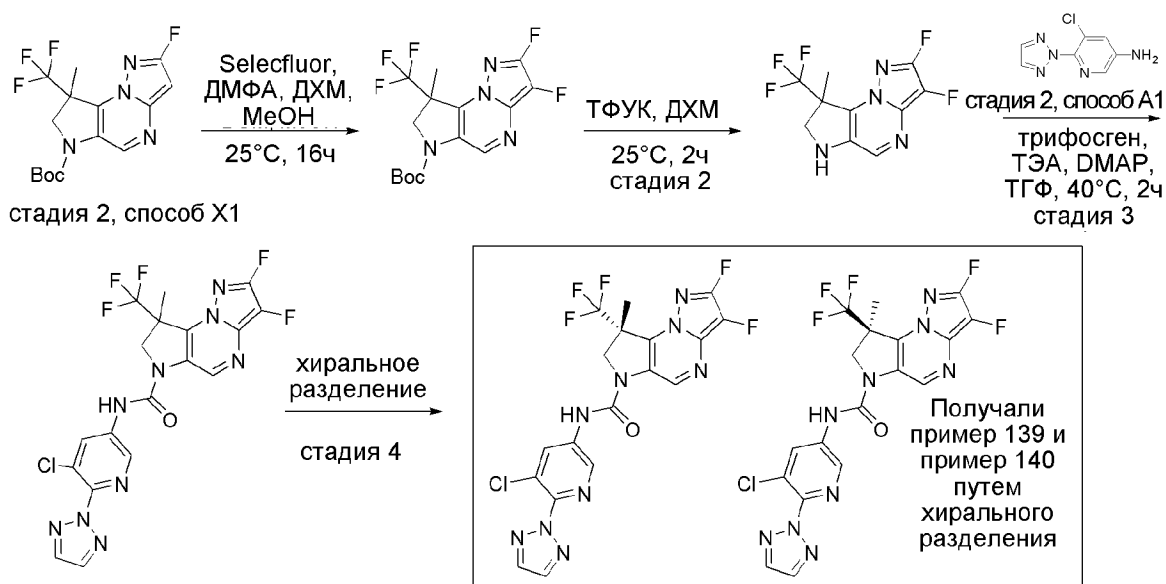


Подвергали 2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (16 мг, 34,5 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IE-3, 4,6×50 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,1% ДЭА) : этанол=80 : 20, подвижная фаза В: IPA-ВЭЖХ; расход: 1 мл/мин; градиент: от 0 В до 40 В в течение 10 минут; 220/254 нм; RT1: 2,77; RT2: 3,06; число циклов: 5. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 137** (6 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 138** (4 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 137 и 138 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 137: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,94 (ушир., 1H), 9,49 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,20 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=54,2$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

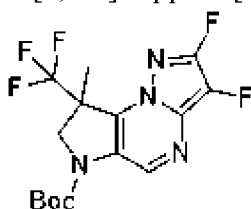
Пример 138: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,94 (ушир., 1H), 9,49 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,20 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=54,2$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ V4



Примеры 139 и 140: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

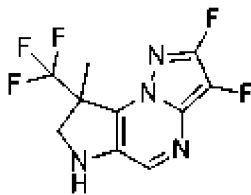
Стадия 1: трет-бутил-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (стадия 2 **способа X1**; 500 мг, 1,4 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и метаноле (15 мл) добавляли бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazоний-бицикло[2.2.2]октана (983 мг, 2,8 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) при -20°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (110 мг, выход 20%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 9,05 (s, 1H), 4,48 (d,

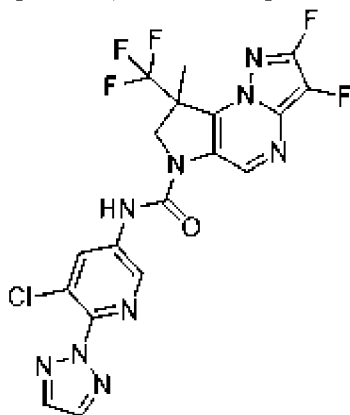
$J=12,4$ Гц, 1H), 3,80 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,59 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 379 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилата (110 мг, 290 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли ТФУК (1 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением 2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (80 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,27 (s, 1H), 4,08 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,56 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,89 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 279 $[M+H]^+$.

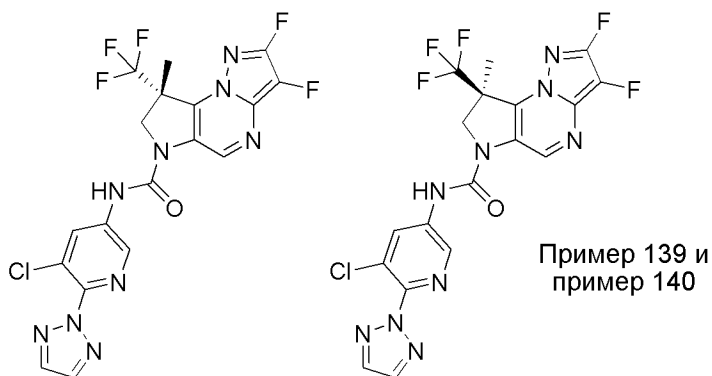
Стадия 3: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 52 мг, 265,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли трифосген (32 мг, 108,1 мкмоль) и ТЭА (27 мг, 267,3 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (50 мг, 179,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (43 мг, 349,6 мкмоль) и ТЭА (181 мг, 1,8 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (10 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-

ил)пиридин-3-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (42,8 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,72 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,75 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 4,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Разделение энантиомеров с получением (S)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

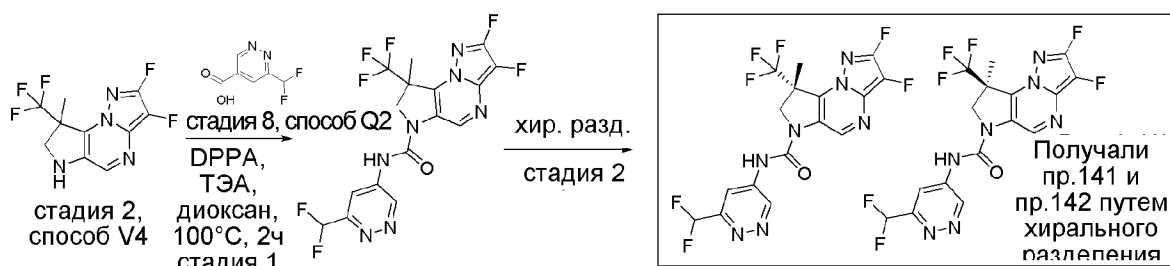


Подвергали N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (40 мг, 80 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс.:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH_3 -MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 15 В до 15 В в течение 11 минут; 254/220 нм; RT1: 8,430; RT2: 9,412; объем пробы: 0,6 мл; число циклов: 6; Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 140** в виде белого твердого вещества (7,1 мг, выход 17%). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 139** в виде белого твердого вещества (5,9 мг, выход 14%). Соединения согласно примерам 139 и 140 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 139: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,72 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 4,86 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,95 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

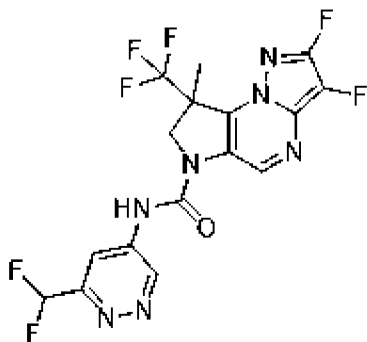
Пример 140: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,72 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,75 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 4,86 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,95 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ W4



Примеры 141 и 142: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

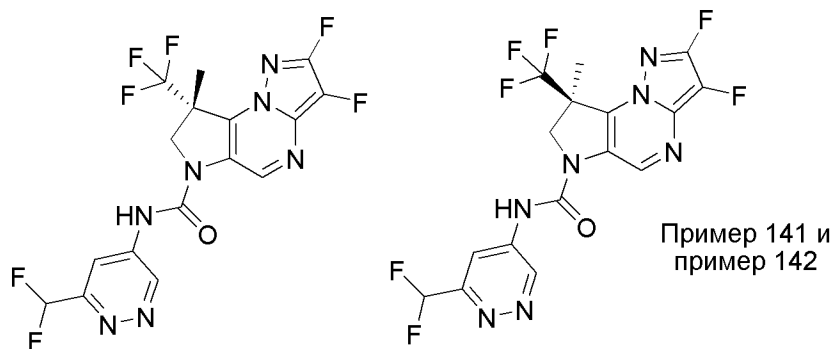
Стадия 1: N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (стадия 2 **способа V4**; 64 мг, 230,2 мкмоль) и 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (стадия 8 **способа Q2**; 40 мг, 229,9 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли DPPA (75 мг, 276,2 мкмоль) и ТЭА (116 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C концентрировали смесь в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида (62,3 мг, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,93 (s, 1H), 9,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,24 (t, J=55,4 Гц, 1H), 4,87 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,30 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 450 [M+H]⁺.

Стадия 2: Разделение энантиомеров с получением (*S*)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида и (*R*)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-

пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

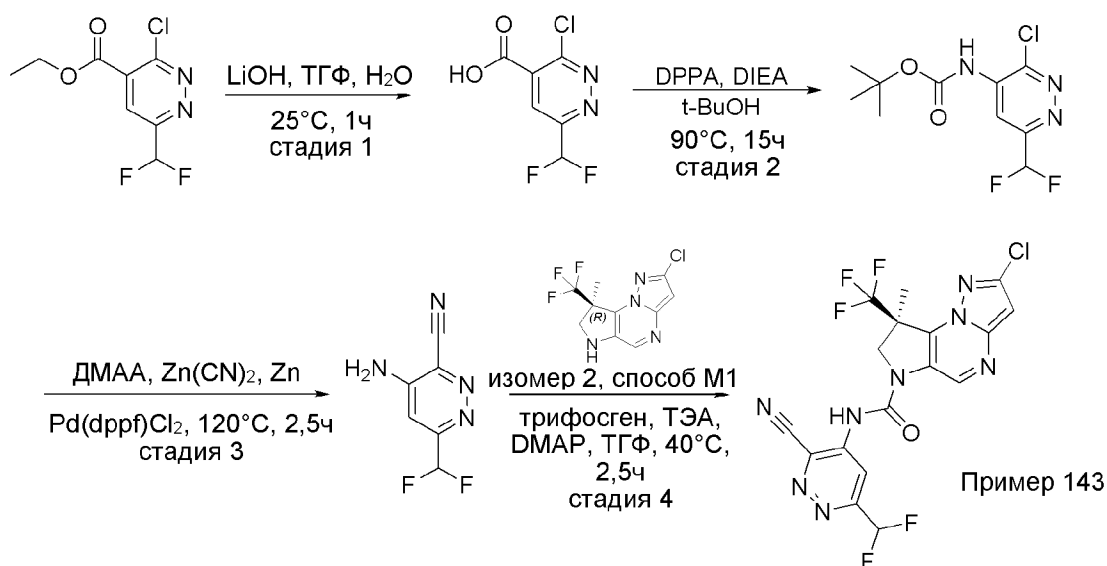


Подвергали N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2,3-дифтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (60 мг, 133 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20 В до 20 В в течение 16 минут; 220/254 нм; RT1: 6,342; RT2: 11,264; объем пробы: 4 мл; число циклов: 3; Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 141** (9,4 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 142** (7,6 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 141 и 142 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 141: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,93 (s, 1H), 9,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,24 (t, J=54,3 Гц, 1H), 4,87 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,30 (d, J=11,7 Гц, 1H), 1,93 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 450 [M+H]⁺.

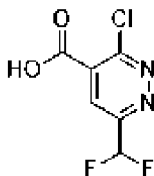
Пример 142: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,93 (s, 1H), 9,50 (d, J=2,1 Гц, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J=54,3 Гц, 1H), 4,87 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,31 (d, J=8,7 Гц, 1H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 450 [M+H]⁺.

Способ X4



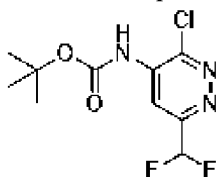
Пример 143: (R)-2-хлор-N-(3-циано-6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор этил-3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоксилата (800 мг, 3,4 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (242,9 мг, 10,1 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Затем разбавляли полученный раствор водой (30 мл). Доводили pH до 3 при помощи HCl (1 M). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×30 мл). Сушили объединенные органические экстракты над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Промывали полученное твердое вещество н-пентаном (20 мл) с получением 3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (590 мг, выход 83%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,32 (s, 1H), 7,35 (t, J=53,6 Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 209 [M+H]⁺.

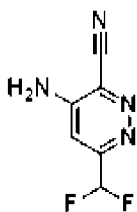
Стадия 2: трет-бутил-(3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор 3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой

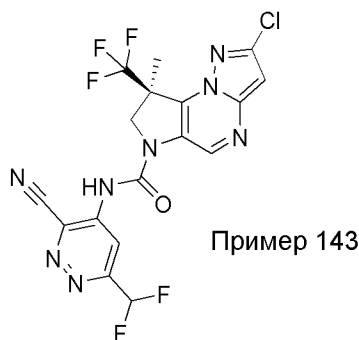
кислоты (200 мг, 959,0 мкмоль) в 2-метилпропан-2-оле (10 мл) добавляли DPPA (527,8 мг, 1,9 ммоль) и DIEA (247,9 мг, 1,9 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C и концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(3-хлор-6-(дифторметил)-пиридазин-4-ил)карбамата (170 мг, выход 63,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 280 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 4-амино-6-(дифторметил)пиридазин-3-карбонитрил



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)карбамата (120 мг, 429,1 мкмоль) в N, N-диметилацетамиде (6 мл) в атмосфере азота добавляли цианид цинка (50,4 мг, 429,1 мкмоль), цинк (2,8 мг, 42,9 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (31,4 мг, 42,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 120°C в течение 2,5 часа в атмосфере азота. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Гасили реакцию водой (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением 4-амино-6-(дифторметил)пиридазин-3-карбонитрила (54 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 171 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (R)-2-хлор-N-(3-циано-6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



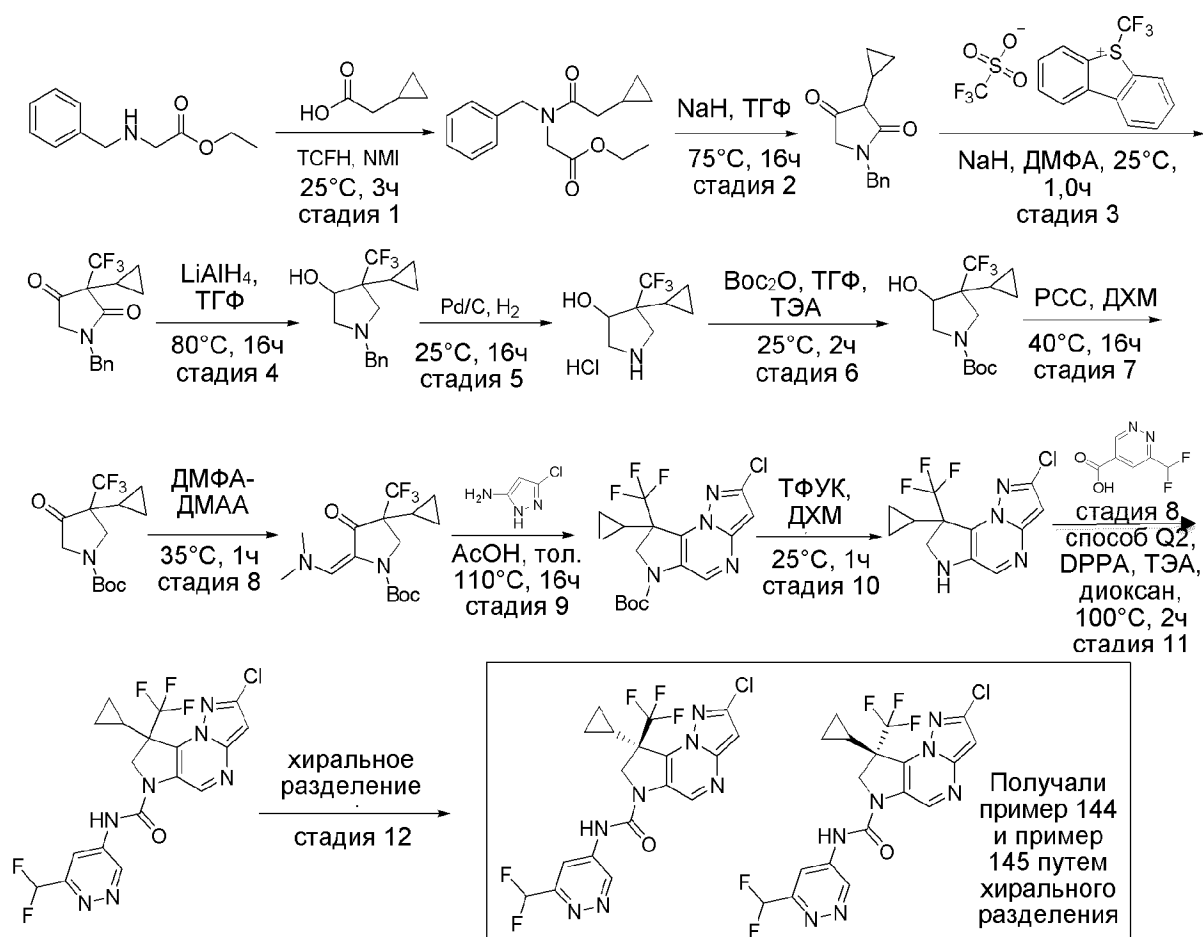
Пример 143

В перемешиваемый раствор 4-амино-6-(дифторметил)пиридазин-3-карбонитрила (25 мг, 146,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (34,9 мг, 117,6 мкмоль) и ТЭА (22,3 мг, 220,4 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в

течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2** согласно способу **M1** (40,7 мг, 146,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (148,7 мг, 1,8 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (35,9 мг, 293,9 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюентов с получением 30 мг неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(3-циано-6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (2 мг, выход 2,80%) в виде светло-желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 143** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

Пример 143: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,27 (ушир., 1H), 9,32 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,38 (t, $J=54,0$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,87 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

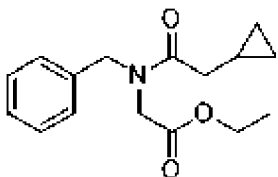
Способ Y4



Примеры 144 и 145: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-2-хлор-8-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-

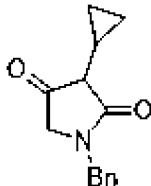
карбоксамид и (S)-2-хлор-8-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: этил-N-бензил-N-(2-циклопропилацетил)глицинат



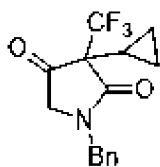
В перемешиваемую смесь этил-бензилглицината (15,0 г, 77,6 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли 2-циклопропилуксусную кислоту (9,3 г, 93,2 ммоль), 1-метилимидазол (19,1 г, 232,9 ммоль) и гексафторфосфат N, N, N, N-тетраметилхлорформамидиния (65,5 г, 232,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением этил-N-бензил-N-(2-циклопропилацетил)глицината (19,6 г, выход 91%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,23-7,38 (m, 5H), 4,62 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,04-4,08 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 2,31 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,24 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,13-1,19 (m, 3H), 0,90-1,04 (m, 1H), 0,40-0,47 (m, 2H), 0,03-0,11 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 1-бензил-3-циклопропилпирролидин-2,4-дион



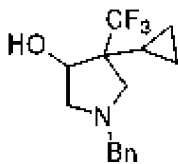
В перемешиваемый раствор тетрагидрофурана (100 мл) по частям добавляли NaN (4,0 г, 98,4 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 75°C и по каплям добавляли раствор этил-N-бензил-N-(2-циклопропилацетил)глицината (22,5 г, 81,72 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). Перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Доводили pH до 3-4 при помощи HCl (1 M). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 98% дихлорметана и 2% метанола в качестве элюентов с получением 1-бензил-3-циклопропилпирролидин-2,4-диона (12,9 г, выход 68,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,55 (s, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,41-1,48 (m, 1H), 0,89-0,92 (m, 2H), 0,57-0,62 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 1-бензил-3-циклопропил-3-(трифторметил)пирролидин-2,4-дион



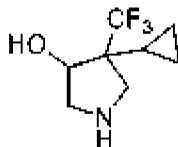
В перемешиваемый раствор 1-бензил-3-циклопропилпирролидин-2,4-диона (7,0 г, 30,5 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (100 мл) по частям добавляли NaH (1,3 г, 33,6 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Добавляли трифторметансульфонат 5-(трифторметил)-5Н-дibenzo[b, d]тиофен-5-ия (12,1 г, 30,5 ммоль) при -55°C. Перемешивали реакционную смесь при -55°C в течение 1 часа и при 25°C еще 1 час. Гасили реакцию водой (400 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 400 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3х 800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-бензил-3-циклопропил-3-(трифторметил)пирролидин-2,4-диона (4,9 г, выход 55,1%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,23-7,41 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 4,04-4,15 (m, 2H), 1,35-1,41 (m, 1H), 0,67-0,73 (m, 1H), 0,57-0,65 (m, 2H), 0,31-0,39 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 298 [M+H]⁺.

Стадия 4: 1-бензил-4-циклопропил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ол



В перемешиваемый раствор 1-бензил-3-циклопропил-3-(трифторметил)пирролидин-2,4-диона (4,3 г, 14,5 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли LiAlH₄ (2,2 г, 57,9 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C. При перемешивании добавляли H₂O (2,2 г) и водный раствор NaOH (10%, 2,2 г), затем добавляли H₂O (2,2 г). Фильтровали полученную смесь и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 98% дихлорметана и 2% метанола в качестве элюентов с получением 1-бензил-4-циклопропил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (2,2 г, 7,71 ммоль, выход 74,79%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 286 [M+H]⁺.

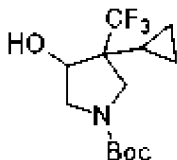
Стадия 5: гидрохлорид 4-циклопропил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола



В перемешиваемый раствор 1-бензил-4-циклопропил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (2,2 г, 7,7 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли Pd/C (1,0 г, 10%) и HCl (1 М, 7,7 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов в атмосфере водорода. Затем добавляли HCl (1 М, 7,7 мл) при 25°C и перемешивали реакционную смесь

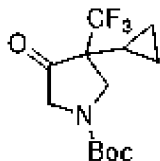
при 25°C еще 0,5 часа. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением гидрохлорида 4-циклопропил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (1,5 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 196 $[M+H]^+$.

Стадия 6: трет-бутил-3-циклопропил-4-гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



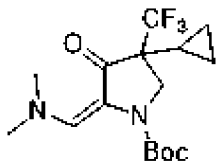
В перемешиваемый раствор гидрохлорида 4-циклопропил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (1,5 г, 7,7 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,5 г, 11,6 ммоль) и ТЭА (3,9 г, 38,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-циклопропил-4-гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,1 г, выход 94,1%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 296 $[M+H]^+$.

Стадия 7: трет-бутил-3-циклопропил-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь трет-бутил-3-циклопропил-4-гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,2 г, 7,3 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли РСС (7,8 г, 36,3 ммоль) и силикагель (16,0 г) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 16 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-циклопропил-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,4 г, выход 63,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,89-4,08 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,46 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,18-1,26 (m, 1H), 0,54-0,64 (m, 2H), 0,34-0,44 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 294 $[M+H]^+$.

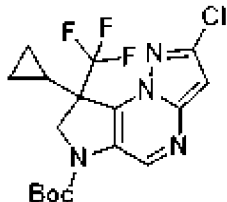
Стадия 8: трет-бутил-(Е)-4-циклопропил-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



Перемешивали смесь трет-бутил-3-циклопропил-4-оксо-3-(трифторметил)-

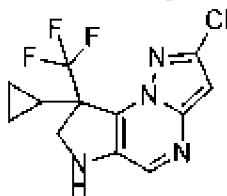
пирролидин-1-карбоксилата (1,3 г, 4,5 ммоль) в ДМФА-ДМАА (15 мл) при 35°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением трет-бутил-(Е)-4-циклопропил-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 349 $[M+H]^+$.

Стадия 9: трет-бутил-2-хлор-8-циклопропил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(Е)-4-циклопропил-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,2 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мл) и 3-хлор-1Н-пиразол-5-амин (489 мг, 4,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 40 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-2-хлор-8-циклопропил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (567 мг, выход 33,8%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 403 $[M+H]^+$.

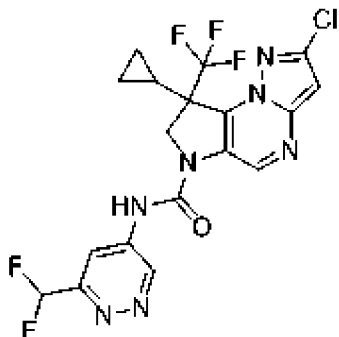
Стадия 10: 2-хлор-8-циклопропил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В раствор трет-бутил-2-хлор-8-циклопропил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (550 мг, 1,4 ммоль) в дихлорметане (9 мл) добавляли ТФУК (3 мл) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа и концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3х 30 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 99% дихлорметана и 1% метанола в качестве элюентов с получением 2-хлор-8-циклопропил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (197 мг, выход 72,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР

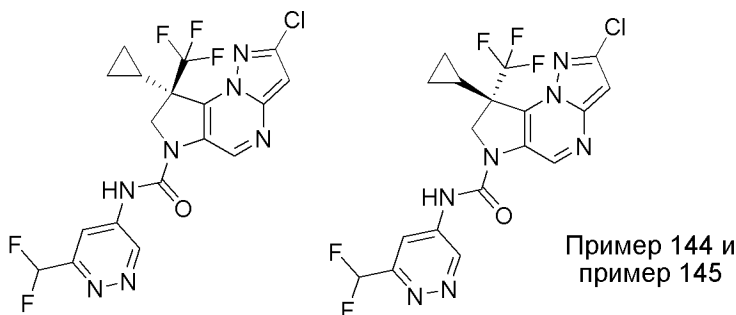
(400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,39 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,56 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,18 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 0,67-0,74 (m, 1H), 0,42-0,51 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 303 $[M+H]^+$.

Стадия 11: 2-хлор-8-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-хлор-8-циклопропил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (70 мг, 231,3 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновую кислоту (стадия 8 **способа Q2**; 40 мг, 231,3 мкмоль), DPPA (71 мг, 277,5 мкмоль) и ТЭА (116 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 4% метанола и 96% дихлорметана в качестве элюентов с получением 80 мг неочищенного продукта, который подвергали очистке путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-8-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида (50 мг, выход 45,9%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,79 (s, 1H), 9,49 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,19 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=53,8$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,43 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,26-2,29 (m, 1H), 0,83-0,92 (m, 1H), 0,59-0,67 (m, 1H), 0,48-0,56 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 474 $[M+H]^+$.

Стадия 12: Разделение энантиомеров с получением (R)-2-хлор-8-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида и (S)-2-хлор-8-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида

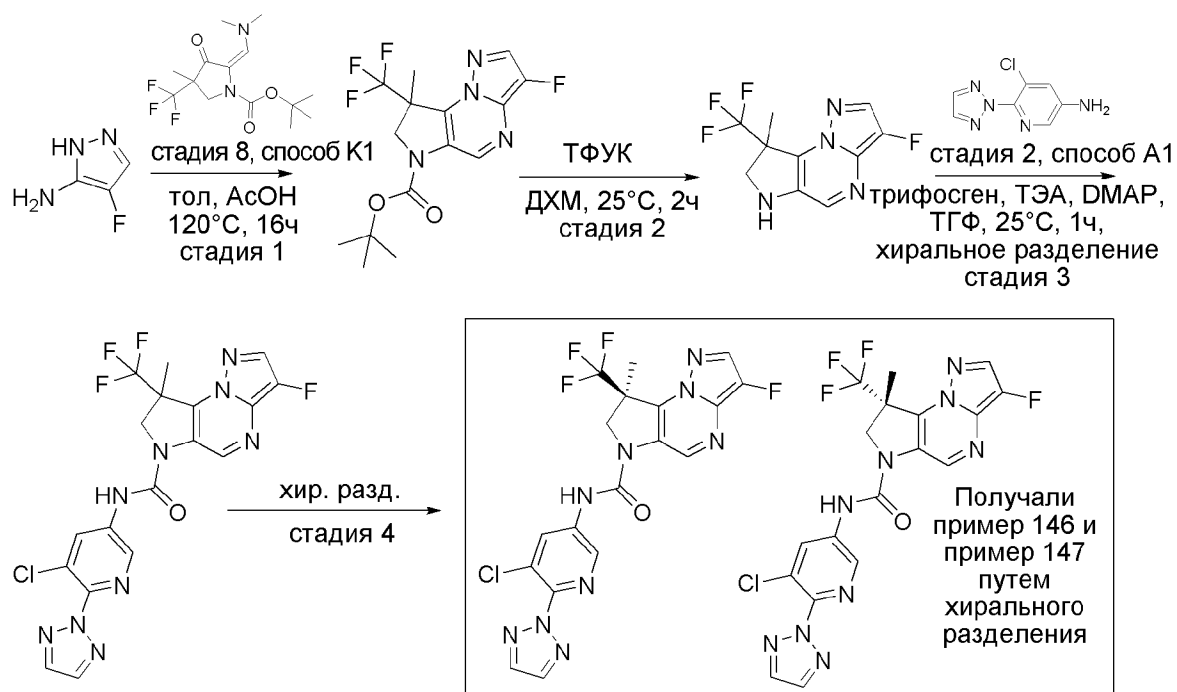


Подвергали 2-хлор-8-циклопропил-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (50 мг, 105,5 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20 В до 20 В в течение 12 минут; 254/220 нм; RT1: 7,818; RT2: 9,92; объем пробы: 0,8 мл; число циклов: 5. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 144** (18,8 мг, выход 37,6%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 145** (16,7 мг, выход 33,4%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 144 и 145 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 144: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,79 (s, 1H), 9,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,19 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,25 (t, J=53,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,43 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,81 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2,23-2,29 (m, 1H), 0,83-0,92 (m, 1H), 0,60-0,67 (m, 1H), 0,48-0,56 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 474 [M+H]⁺.

Пример 145: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,77 (s, 1H), 9,47 (d, J=2,8 Гц, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,23 (t, J=53,6 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,41 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,79 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 0,81-0,90 (m, 1H), 0,58-0,65 (m, 1H), 0,46-0,54 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 474 [M+H]⁺.

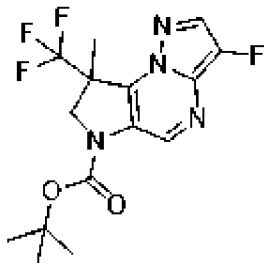
Способ Z4



Примеры 146 и 147: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*R*)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-

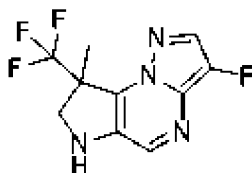
карбоксамид и (S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилат



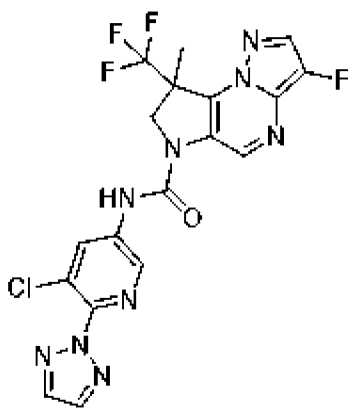
В раствор 4-фтор-1H-пиразол-5-амин (256 мг, 2,5 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутил-(E)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилат (стадия 8 способа К1; 817 мг, 2,5 ммоль) и уксусную кислоту (1 мл). Перемешивали полученную смесь при 120°C в течение 16 часов. Концентрировали полученный раствор в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилата (350 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 361 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин



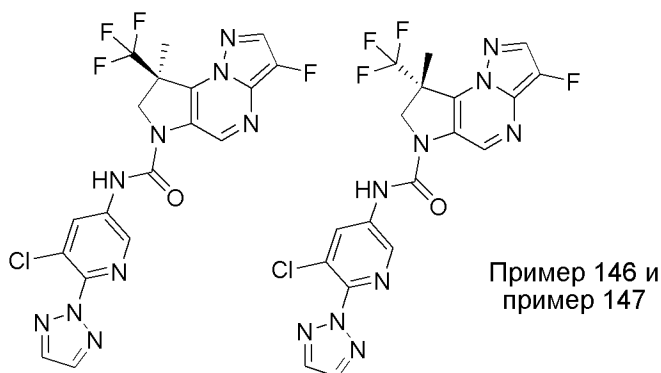
В раствор трет-бутил-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилата (350 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 25°C. Концентрировали смесь в вакууме. Гасили реакцию водой (10 мл). Доводили pH до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (100 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,57 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,81 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 261 $[M+H]^+$.

Стадия 3: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амина (стадия 2 **способа А1**; 113 мг, 579,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (69 мг, 233,1 мкмоль) и ТЭА (117 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 25°C, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (100 мг, 383,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 25°C. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 482 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Разделение энантимеров с получением (S)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



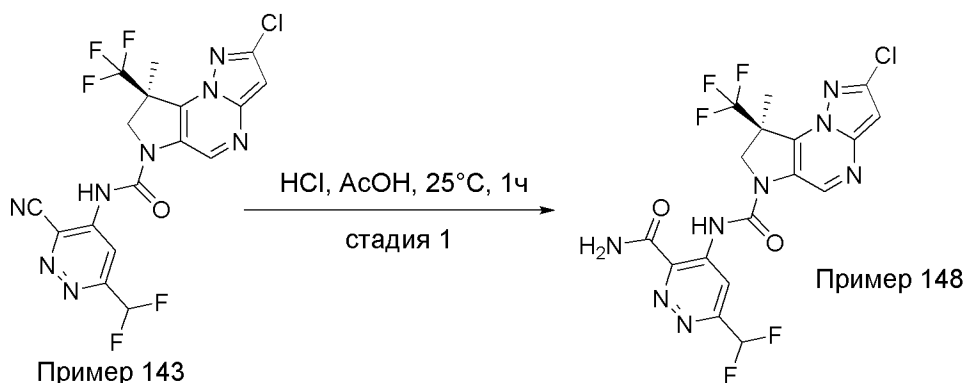
Подвергали 28 мг N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-

карбоксиамида очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В в течение 30 минут; 220/254 нм; RT1: 20,819; RT2: 25,766; объем пробы: 0,8 мл; число циклов: 5; Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 147** (8,8 мг, выход 5%) в виде желтого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 146** (8,9 мг, выход 5%) в виде желтого твердого вещества. Соединения согласно примерам 146 и 147 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 146: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,71 (ушир., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,75 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 4,86 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,32 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,00 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 482 [M+H]⁺.

Пример 147: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,71 (ушир., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,75 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 4,86 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,32 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,00 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 482 [M+H]⁺.

Способ А5



Пример 148: (R)-N-(3-карбамоил-6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (R)-N-(3-карбамоил-6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

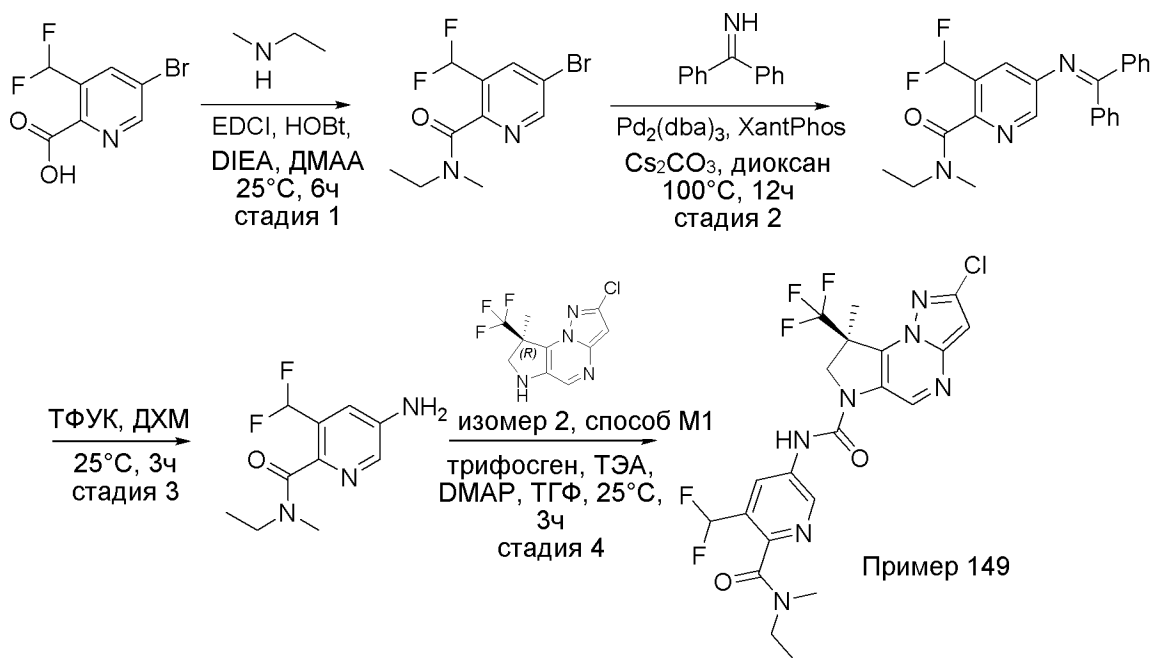


В перемешиваемый раствор (R)-2-хлор-N-(3-циано-6-(дифторметил)пиридазин-4-

ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (54 мг, 114,2 мкмоль) в конц. растворе HCl (4 мл) добавляли уксусную кислоту (4 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-N-(3-карбамоил-6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (13,5 мг, выход 23,8%) в виде светло-желтого твердого вещества.

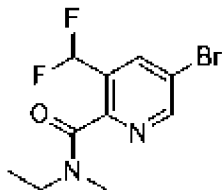
Пример 148: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 12,73 (ушир., 1H), 9,40 (s, 1H), 9,22 (ушир., 1H), 8,83 (s, 1H), 8,51 (ушир., 1H), 7,35 (t, $J=54,0$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,63 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 2,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ В5



Пример 149: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(этил(метил)карбамоил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

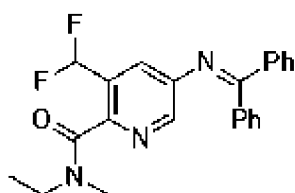
Стадия 1: 5-бром-3-(дифторметил)-N-этил-N-метилпиколинамид



В перемешиваемый раствор 5-бром-3-(дифторметил)пиколиновой кислоты (330 мг, 1,3 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (6 мл) добавляли N-метилэтанамин (93 мг, 1,6 ммоль), EDCI (326 мг, 1,7 ммоль), HOBT (230 мг, 1,7 ммоль) и DIEA (508 мг, 3,9 ммоль).

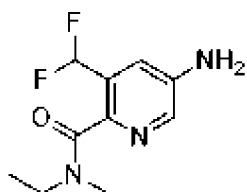
Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 6 часов. Гасили реакцию водой (30 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-бром-3-(дифторметил)-N-этил-N-метилпиколинамида (240 мг, выход 61%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 293 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)-N-этил-N-метилпиколинамид



В смесь 5-бром-3-(дифторметил)-N-этил-N-метилпиколинамида (200 мг, 682 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли дифенилметанимин (185 мг, 1,0 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (62 мг, 68 мкмоль), Xantphos (39 мг, 68 мкмоль) и Cs_2CO_3 (667 мг, 2,1 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 12 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли полученную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата с получением 3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)-N-этил-N-метилпиколинамида (250 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 394 $[M+H]^+$.

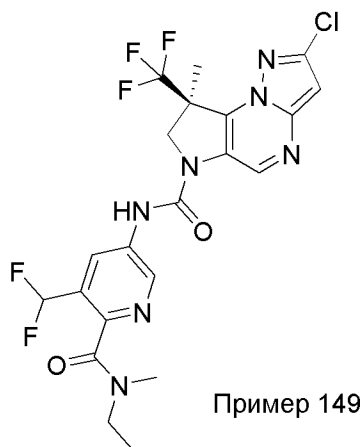
Стадия 3: 5-амино-3-(дифторметил)-N-этил-N-метилпиколинамид



В перемешиваемую смесь 3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)-N-этил-N-метилпиколинамида (250 мг, 635 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 5-амино-3-(дифторметил)-N-этил-N-метилпиколинамида (100 мг, выход 67%) в виде белого твердого

вещества. ЖХ-МС: m/z 230 $[M+H]^+$.

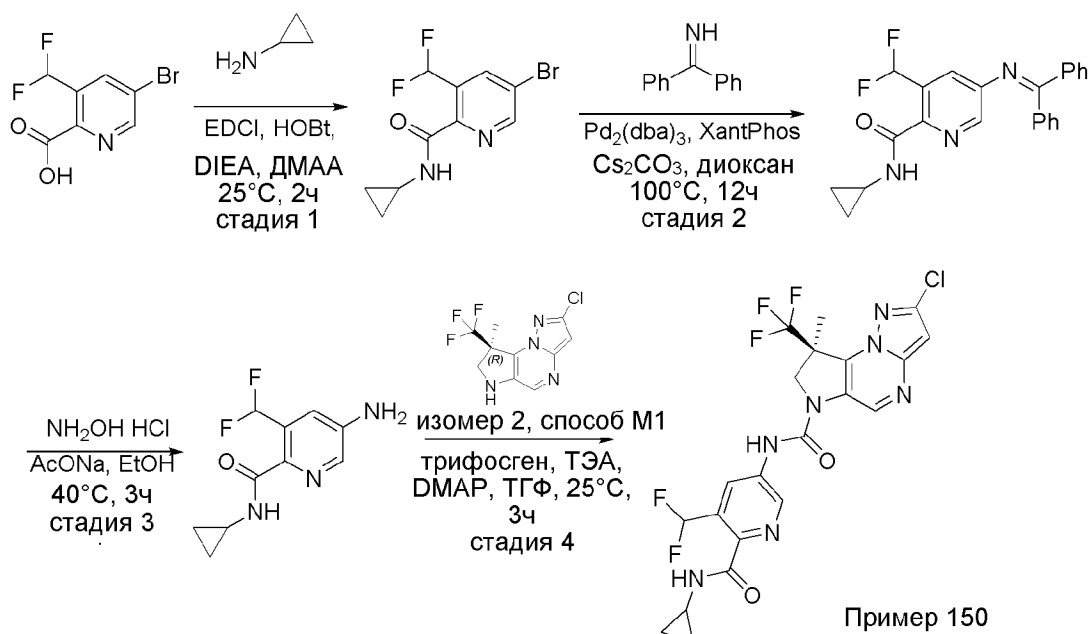
Стадия 4: (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(этил(метил)карбамоил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-амино-3-(дифторметил)-N-этил-N-метилпиколинамида (20 мг, 87 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (16 мг, 52 мкмоль) и ТЭА (18 мг, 174 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (24 мг, 87 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (11 мг, 87 мкмоль) и ТЭА (18 мг, 174 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(этил(метил)карбамоил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (13,6 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 149** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

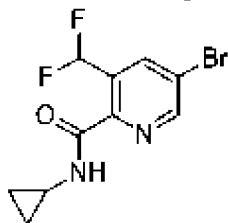
Пример 149: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,56 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,92 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,87 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,81-3,00 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,05-1,16 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 532 $[M+H]^+$.

Способ С5



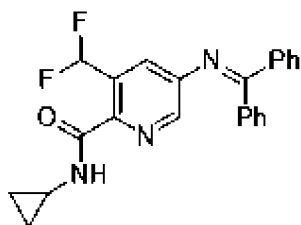
Пример 150: (R)-2-хлор-N-(6-(циклопропилкарбамоил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-N-циклопропил-3-(дифторметил)пиколинамид



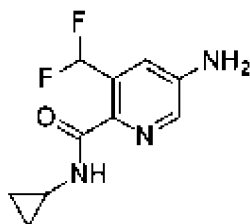
В перемешиваемый раствор 5-бром-3-(дифторметил)пиколиновой кислоты (220 мг, 873 мкмоль) в N, N-диметилацетамиде (4 мл) добавляли циклопропанамин (60 мг, 1,1 ммоль), EDCI (218 мг, 1,1 ммоль), HOBT (153 мг, 1,1 ммоль) и DIEA (338 мг, 2,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-бром-N-циклопропил-3-(дифторметил)пиколинамида (100 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 291 $[M+H]^+$.

Стадия 2: N-циклопропил-3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)-пиколинамид



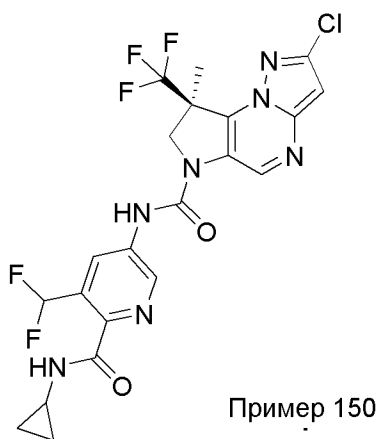
В смесь 5-бром-N-циклопропил-3-(дифторметил)пиколинамида (95 мг, 326 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли дифенилметанимин (89 мг, 490 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 33 мкмоль), Xantphos (19 мг, 33 мкмоль) и Cs_2CO_3 (319 мг, 979 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 12 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата с получением N-циклопропил-3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-пиколинамида (93 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-амино-N-циклопропил-3-(дифторметил)пиколинамид



В перемешиваемую смесь N-циклопропил-3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)пиколинамида (90 мг, 230 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (32 мг, 460 мкмоль) и ацетат натрия (47 мг, 575 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 3 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-амино-N-циклопропил-3-(дифторметил)пиколинамида (30 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

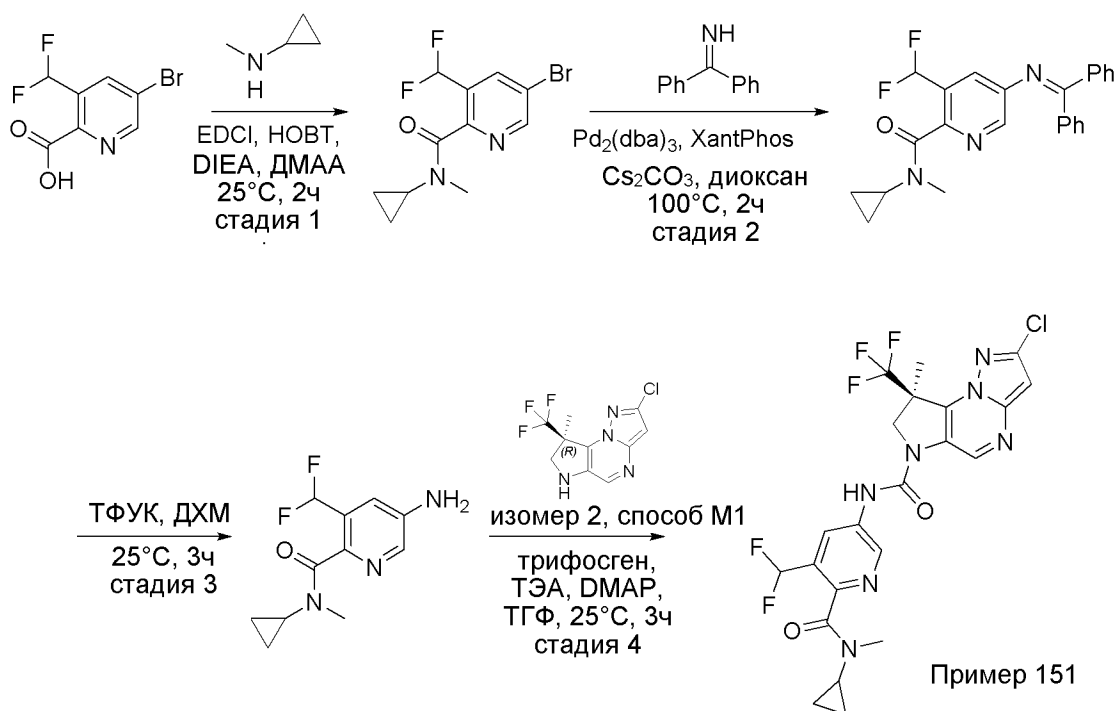
Стадия 4: (R)-2-хлор-N-(6-(циклопропилкарбамоил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-амино-N-циклопропил-3-(дифторметил)-пиколинамида (20 мг, 88 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (16 мг, 52 мкмоль) и ТЭА (18 мг, 176 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (24 мг, 87 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (11 мг, 88 мкмоль) и ТЭА (18 мг, 176 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(6-(циклопропилкарбамоил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (17 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 150** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

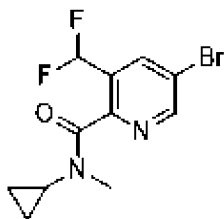
Пример 150: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,61 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,96 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,89 (t, $J=55,5$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,84 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 0,65-0,71 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ D5



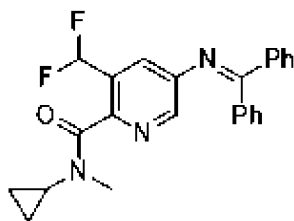
Пример 151: (R)-2-хлор-N-(6-(циклопропил(метил)карбамоил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-N-циклопропил-3-(дифторметил)-N-метилпиколинамид



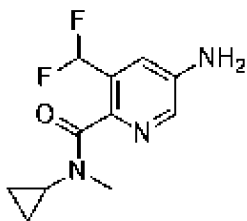
В перемешиваемый раствор 5-бром-3-(дифторметил)пиколиновой кислоты (220 мг, 873 мкмоль) в N, N-диметилацетамиде (5 мл) добавляли N-метилциклопропанамин (75 мг, 1,1 ммоль), EDCI (218 мг, 1,1 ммоль), HOBT (153 мг, 1,1 ммоль) и DIEA (338 мг, 2,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-бром-N-циклопропил-3-(дифторметил)-N-метилпиколинамида (81 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: N-циклопропил-3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-N-метилпиколинамид



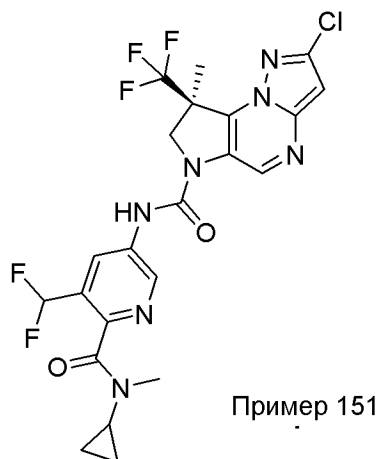
В смесь 5-бром-N-циклопропил-3-(дифторметил)-N-метилпиколинамида (81 мг, 265 мкмоль) в диоксане (4 мл) добавляли дифенилметанимин (48 мг, 265 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 мг, 27 мкмоль), Xantphos (15 мг, 27 мкмоль) и Cs_2CO_3 (259 мг, 796 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата с получением N-циклопропил-3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-N-метилпиколинамида (81 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-амино-N-циклопропил-3-(дифторметил)-N-метилпиколинамид



В перемешиваемую смесь N-циклопропил-3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)-N-метилпиколинамида (83 мг, 205 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 5-амино-N-циклопропил-3-(дифторметил)-N-метилпиколинамида (35 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

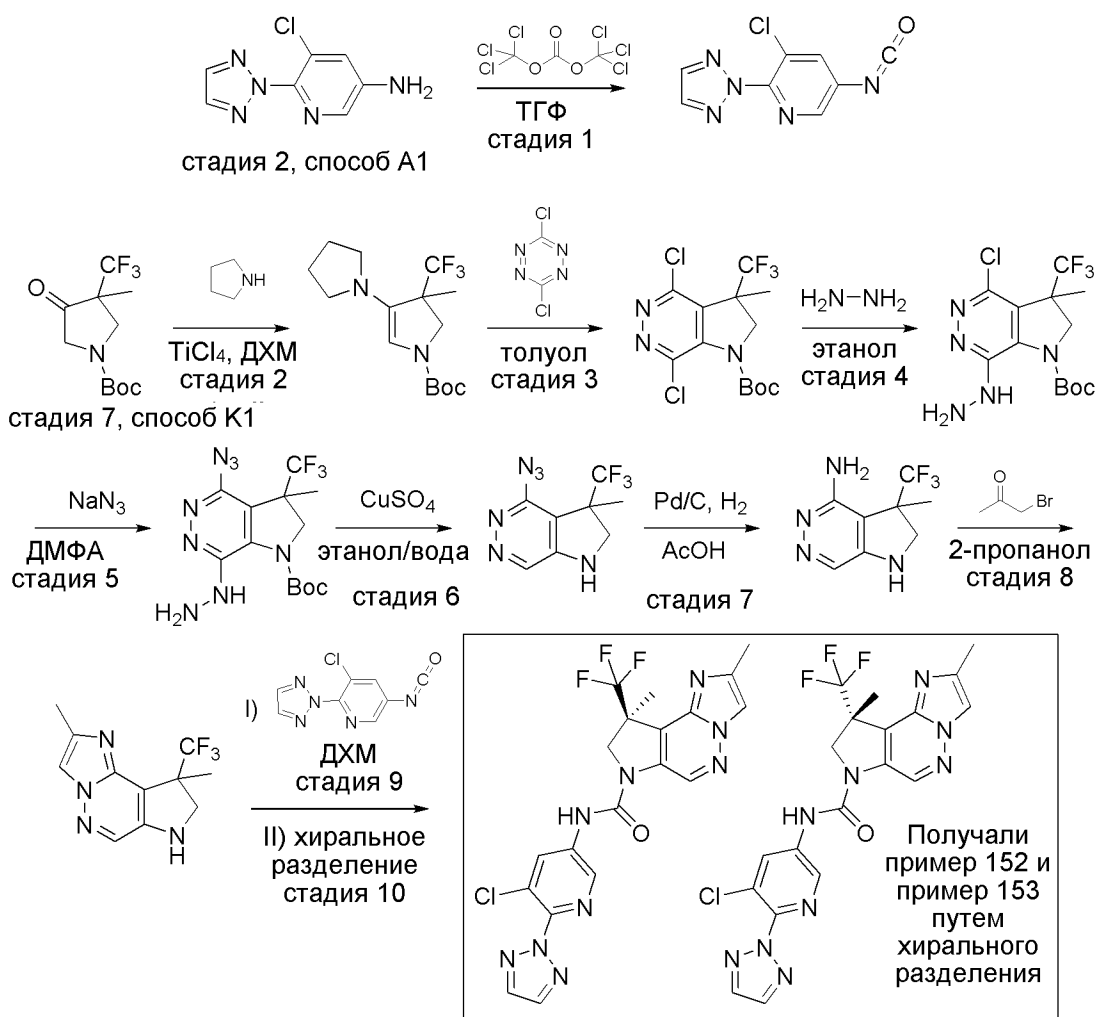
Стадия 4: (R)-2-хлор-N-(6-(циклопропил(метил)карбамоил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-амино-N-циклопропил-3-(дифторметил)-N-метилпиколинамида (35 мг, 145 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (26 мг, 87 мкмоль) и ТЭА (29 мг, 290 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу M1** (40 мг, 145 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 145 мкмоль) и ТЭА (29 мг, 290 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(6-(циклопропил(метил)карбамоил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (27,2 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 151** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

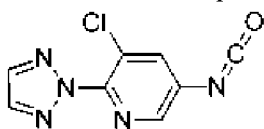
Пример 151: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,14 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,85 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 0,37-0,52 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ E5



Примеры 152 и 153: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-*N*-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксамид и (*R*)-*N*-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксамид

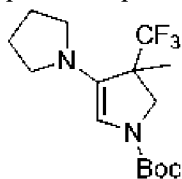
Стадия 1: 3-хлор-5-изоцианато-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин



В раствор 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (стадия 2 **способа A1**; 100 мг, 0,511 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой) (4,5 мл) добавляли триэтиламин (0,178 мл, 1,278 ммоль). После охлаждения до 0°C добавляли трифосген (77 мг, 0,261 ммоль). Перемешивали полученную суспензию при 70°C в течение 1,5 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и отфильтровывали белый осадок. Промывали осадок на фильтре EtOAc (5 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном

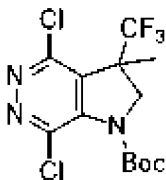
давлении с получением 3-хлор-5-изоцианато-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (110 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на стадии 9.

Стадия 2: трет-бутил-3-метил-4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат



В атмосфере азота растворяли трет-бутил-3-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилат (стадия 7 **способа К1**; 1,75 г, 6,55 ммоль) в пирролидине (17,5 мл, 213 ммоль) и охлаждали реакционный раствор до 0°C. В реакционную смесь по каплям через шприц добавляли хлорид титана (IV), 1М в ДХМ (3,27 мл, 3,27 ммоль) в течение 30 минут. Добавляли первую половину TiCl₄ с такой скоростью, чтобы реакционная смесь обесцвечивалась перед добавлением следующей капли. Получали темно-красную смесь. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры на ночь. Охлаждали реакционную смесь на бане с ледяной водой и разбавляли диэтиловым эфиром (25 мл). По каплям добавляли полученную гомогенную смесь в ледяной нас. водн. раствор NaHCO₃ (150 мл) при перемешивании. Экстрагировали полученную смесь диэтиловым эфиром (2×150 мл). Промывали объединенные органические слои водой (2×150 мл) и солевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, растворяли в диэтиловом эфире, переносили в 100 мл круглодонную колбу, содержащую вкладыш магнитной мешалки, и концентрировали в вакууме в течение 2 часов при 45°C с использованием масляного насоса. Получали трет-бутил-3-метил-4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат (1,97 г) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

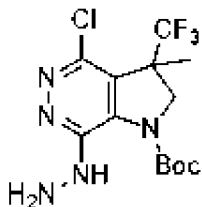
Стадия 3: трет-бутил-4,7-дихлор-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-d]пиридазин-1-карбоксилат



Охлаждали раствор трет-бутил-3-метил-4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-пиррол-1-карбоксилата (1,97 г, 6,15 ммоль) в сухом толуоле (35 мл) на бане с ледяной водой. За один раз добавляли 3,6-дихлор-1,2,4,5-тетразин (0,42 г, 2,78 ммоль) и перемешивали полученный красный раствор при 0°C в течение 30 минут. Удаляли растворитель при пониженном давлении и трижды выпаривали остаток совместно с гептаном для удаления избытка тетразина и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (220 г, 0%-10% этилацетата в гептане). Получали трет-бутил-4,7-дихлор-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-d]пиридазин-1-карбоксилат (800 мг,

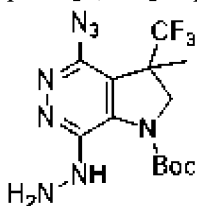
выход 35%) в виде оранжевого маслянистого вещества, которое отверждалось при стоянии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,64 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,77 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); ГХ-МС: m/z 271 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-4-хлор-7-гидразинил-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-1-карбоксилат



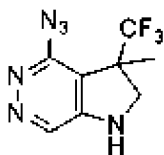
Растворяли трет-бутил-4,7-дихлор-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-1-карбоксилат (240 мг, 0,645 ммоль) в этаноле (96%, 10 мл) и добавляли моногидрат гидразина (0,491 мл, 6,45 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 70°C в течение двух часов, после чего охлаждали до температуры окружающей среды в течение ночи. Собирали осадок путем фильтрования с получением трет-бутил-4-хлор-7-гидразинил-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-1-карбоксилата (170 мг, 0,462 ммоль, выход 71,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: трет-бутил-4-азидо-7-гидразинил-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-1-карбоксилат



В атмосфере азота добавляли азид натрия (0,457 г, 7,04 ммоль) в раствор трет-бутил-4-хлор-7-гидразинил-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-1-карбоксилата (1,294 г, 3,52 ммоль) в ДМФА (35 мл). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении, растворяли в ДМСО и очищали путем препаративной ВЭЖХ. Объединяли чистые фракции и лиофилизировали с получением трет-бутил-4-азидо-7-гидразинил-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-1-карбоксилата (790 мг, выход 60%). ЖХ-МС: m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

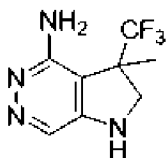
Стадия 6: 4-азидо-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-азидо-7-гидразинил-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-1-карбоксилата (374 мг, 0,999

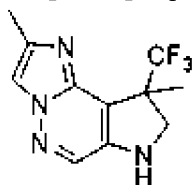
ммоль) в этаноле (35 мл) добавляли воду (35 мл) и пентагидрат сульфата меди (II) (1247 мг, 5,00 ммоль). Перемешивали смесь при 70°C в течение 30 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали через целит. Промывали осадок на фильтре этанолом и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии с получением 4-азидо-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазина (151 мг, выход 62%). ЖХ-МС: m/z 245 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-4-амин.



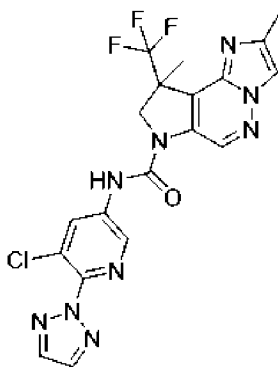
В раствор 4-азидо-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазина (151 мг, 0,619 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли 10% палладий на подложке активированного угля (57 мг, 0,054 ммоль). Продували полученную суспензию водородом и интенсивно перемешивали в течение 16 часов при 70°C в атмосфере водорода. Фильтровали реакционную смесь, промывали фильтр этилацетатом и концентрировали фильтрат при пониженном давлении и упаривали совместно с толуолом и этилацетатом с получением 3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-4-амин (135 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 219 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин



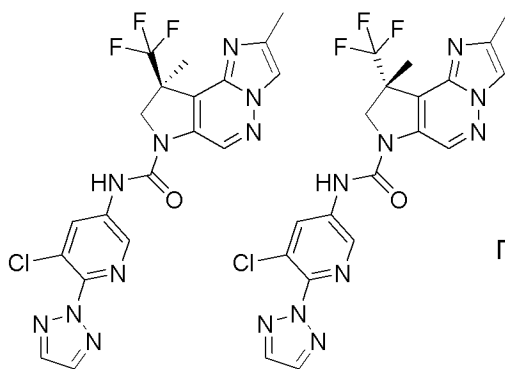
В раствор 3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-4-амин (129 мг, 0,591 ммоль) в 2-пропаноле (30 мл) последовательно добавляли бромацетон (0,052 мл, 0,621 ммоль) и DIPEA (0,206 мл, 1,182 ммоль). Закрывали колбу мембраной и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 6 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии с получением 2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазина (61 мг, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,97 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,07 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,89 (ушир. s, 1H), 3,54 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,86 (s, 3H); ЖХ-МС: m/z 257 $[M+H]^+$.

Стадия 9: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид



К 3-хлор-5-изоцианато-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридину (40 мл, 0,154 ммоль) добавляли раствор 2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазина (30 мг, 0,117 ммоль) в дихлорметане (1,25 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Добавляли триэтиламин (0,016 мл, 0,117 ммоль) и перемешивали смесь в течение 14 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении, растворяли в ДМСО и очищали путем хроматографии с получением N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамида (38 мг) ЖХ-МС: m/z 478 $[M+H]^+$.

Стадия 10: Разделение энантиомеров с получением (S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамида и (R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамида



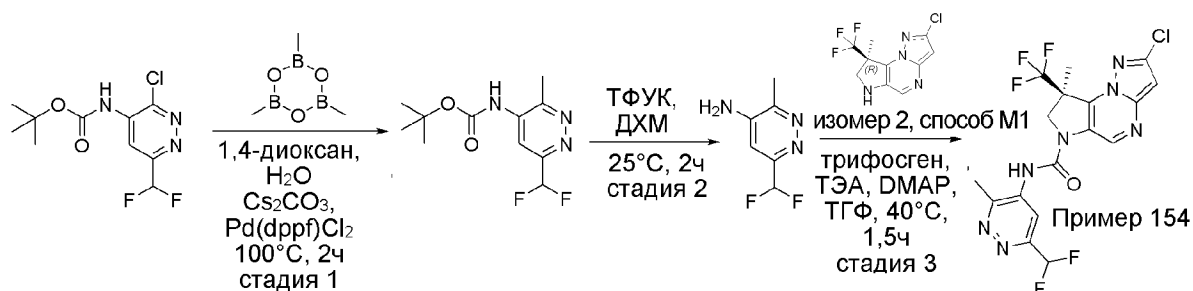
Пример 152 и
пример 153

Подвергали N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид (38 мг) очистке путем хиральной СФХ (колонка: Chiralpak IC, 4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: iPrOH--ВЭЖХ; расход: 2,5 мл/мин; градиент: от 30 В до 50% В в течение 5 минут; 210-320 нм; RT1: 3,572; RT2: 3,907). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 152** (10,6 мг, выход 19%) и концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 153** (9,3 мг, выход 16,6%). Соединения согласно примерам 152 и 153 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 152: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,31 (s, 1H), 8,59 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,56 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

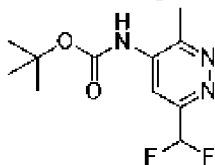
Пример 153: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,30 (s, 1H), 8,59 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,56 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,02 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ F5



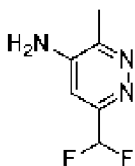
Пример 154: (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-(6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)карбамата (стадия 2 **способа X4**; 520 мг, 1,9 ммоль) в диоксане (16 мл) и H_2O (4 мл) добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (26,9 мг, 214,5 мкмоль), Pd(dppf)Cl_2 (8,8 мг, 10,7 мкмоль) и Cs_2CO_3 (104,9 мг, 321,8 мкмоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-ил)карбамата (300 мг, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,38 (ушир., 1H), 8,26 (s, 1H), 7,17 (t, $J=54,0$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,54 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-амин

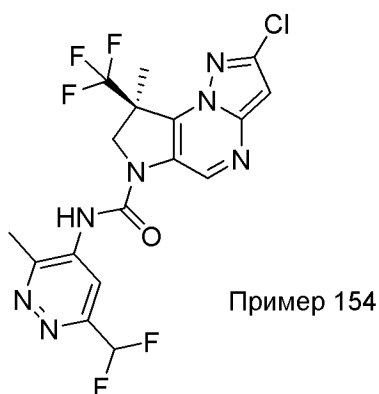


В перемешиваемый раствор трет-бутил-(6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-

ил)карбамата (270 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметане (9 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов и концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюентов с получением 6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-амин (130 мг, выход 78,8%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 6,92 (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (ушир., 2H), 2,42 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

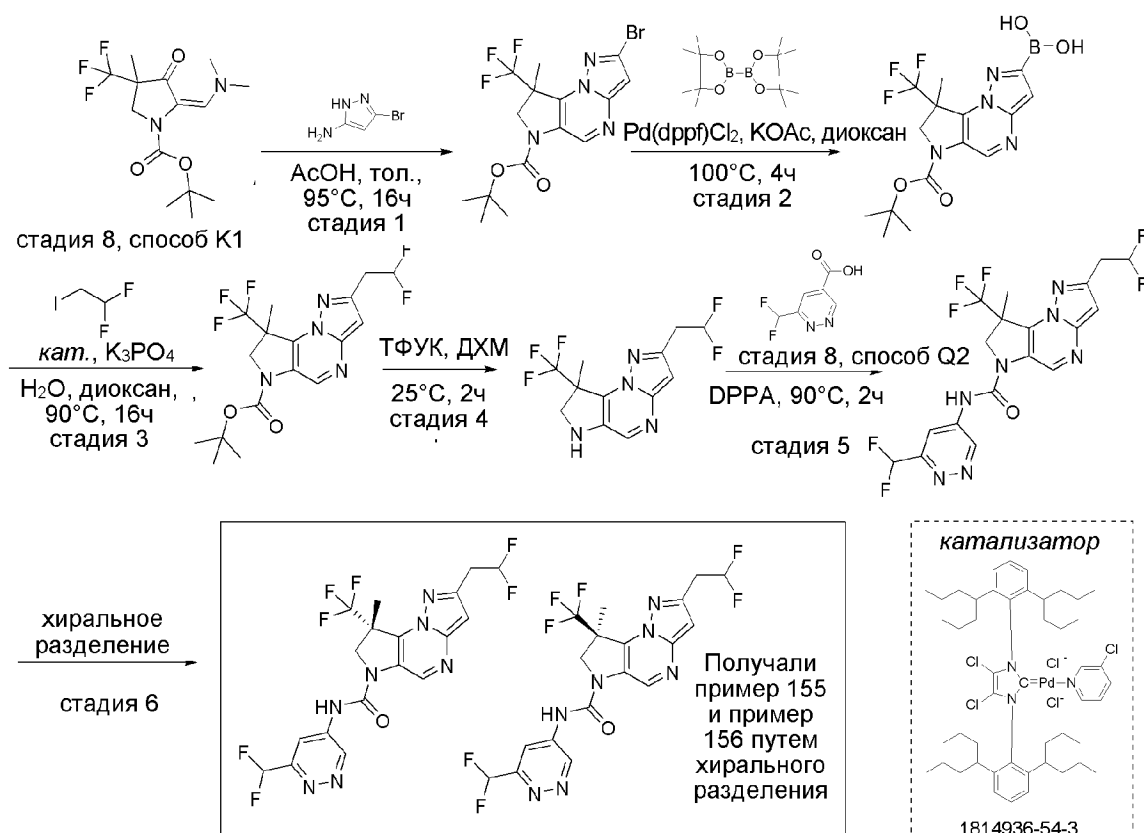
В перемешиваемый раствор 6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-амин (40 мг, 251,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (44,8 мг, 150,8 мкмоль) и ТЭА (38,2 мг, 377,0 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (55,6 мг, 201,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (254,4 мг, 2,5 ммоль) и N, N-диметилпиримидин-4-амин (61,4 мг, 502,7 мкмоль). Перемешивали смесь в течение 1 часа. Концентрировали растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 96% дихлорметана и 4% метанола в качестве элюентов с получением 90 мг неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (25,6 мг, выход 21,8%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 154** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.



Пример 154: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,32 (s, 1H), 8,88 (ушир., 1H), 8,24 (s,

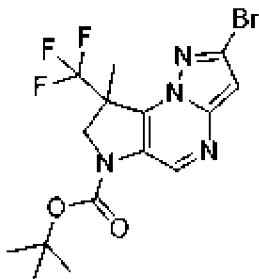
1H), 7,24 (t, J=54,1 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,96 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,39 (d, J=11,7 Гц, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

Способ G5



Примеры 155 и 156: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-2-(2,2-дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-2-(2,2-дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

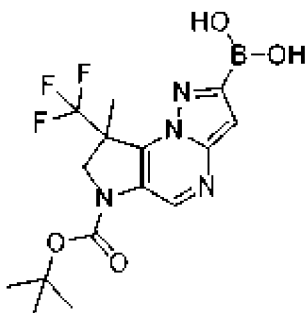
Стадия 1: трет-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (стадия 8 **способа K1**; 7 г, 21,7 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли 3-бром-1H-пиразол-5-амин (3,5 г, 21,7 ммоль) и уксусную

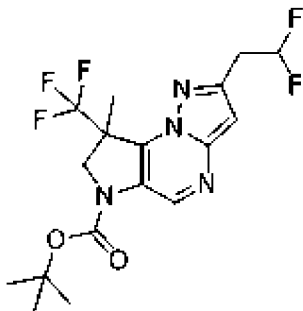
кислоту (10 мл). Перемешивали смесь при 95°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (2,6 г, выход 28%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (6-(трет-бутоксикарбонил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-ил)бороновая кислота



В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (2,6 г, 6,2 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,9 г, 7,4 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (903 мг, 1,2 ммоль) и ацетат калия (1,8 г, 18,5 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Разбавляли полученную смесь этилацетатом (200 мл). Фильтровали полученную смесь. Промывали осадок на фильтре этилацетатом (3x 200 мл). Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата с получением (6-(трет-бутоксикарбонил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-ил)бороновой кислоты (2 г, выход 67,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

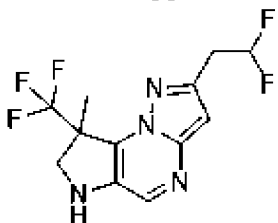
Стадия 3: трет-бутил-2-(2,2-дифторэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор (6-(трет-бутоксикарбонил)-8-метил-8-(трифторметил)-

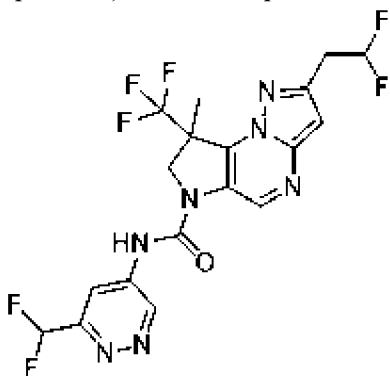
7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-ил)бороновой кислоты (1 г, 2,6 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (4 мл) добавляли [1,3-бис[2,6-бис(1-пропилбутил)фенил]-4,5-дихлор-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден]дихлор(3-хлорпиридин-кN)-палладий, (SP-4-1)-(239 мг, 258,9 мкмоль), 1,1-дифтор-2-йодэтан (5 г, 26,0 ммоль) и трехосновный фосфат калия (1,1 г, 5,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток водой (100 мл) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3х 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-2-(2,2-дифторэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (400 мг, выход 28,9%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 407 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 2-(2,2-дифторэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



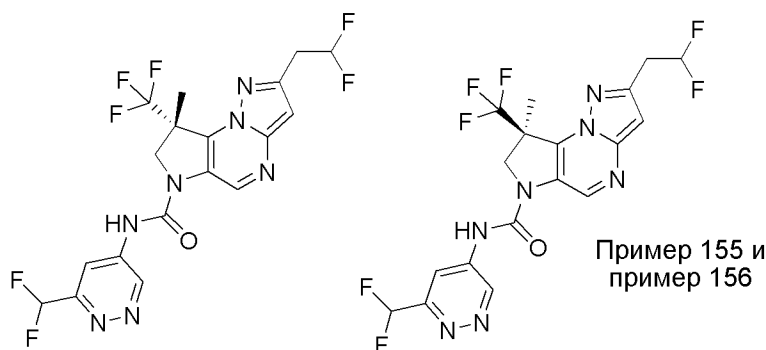
В смесь трет-бутил-2-(2,2-дифторэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (400 мг, 984,3 мкмоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли ТФУК (5 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3х 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюентов с получением 2-(2,2-дифторэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (230 мг, выход 63,3%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 307 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-(2,2-дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-(2,2-дифторэтил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (200 мг, 653,1 мкмоль) и 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (стадия 8 **способа Q2**; 114 мг, 653,1 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли DPPA (191 мг, 783,7 мкмоль) и ТЭА (331 мг, 3,3 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C концентрировали реакцию смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением неочищенного продукта, который подвергали очистке путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-(2,2-дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (60 мг, выход 19,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 478 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Разделение энантиомеров с получением (S)-2-(2,2-дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-(2,2-дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



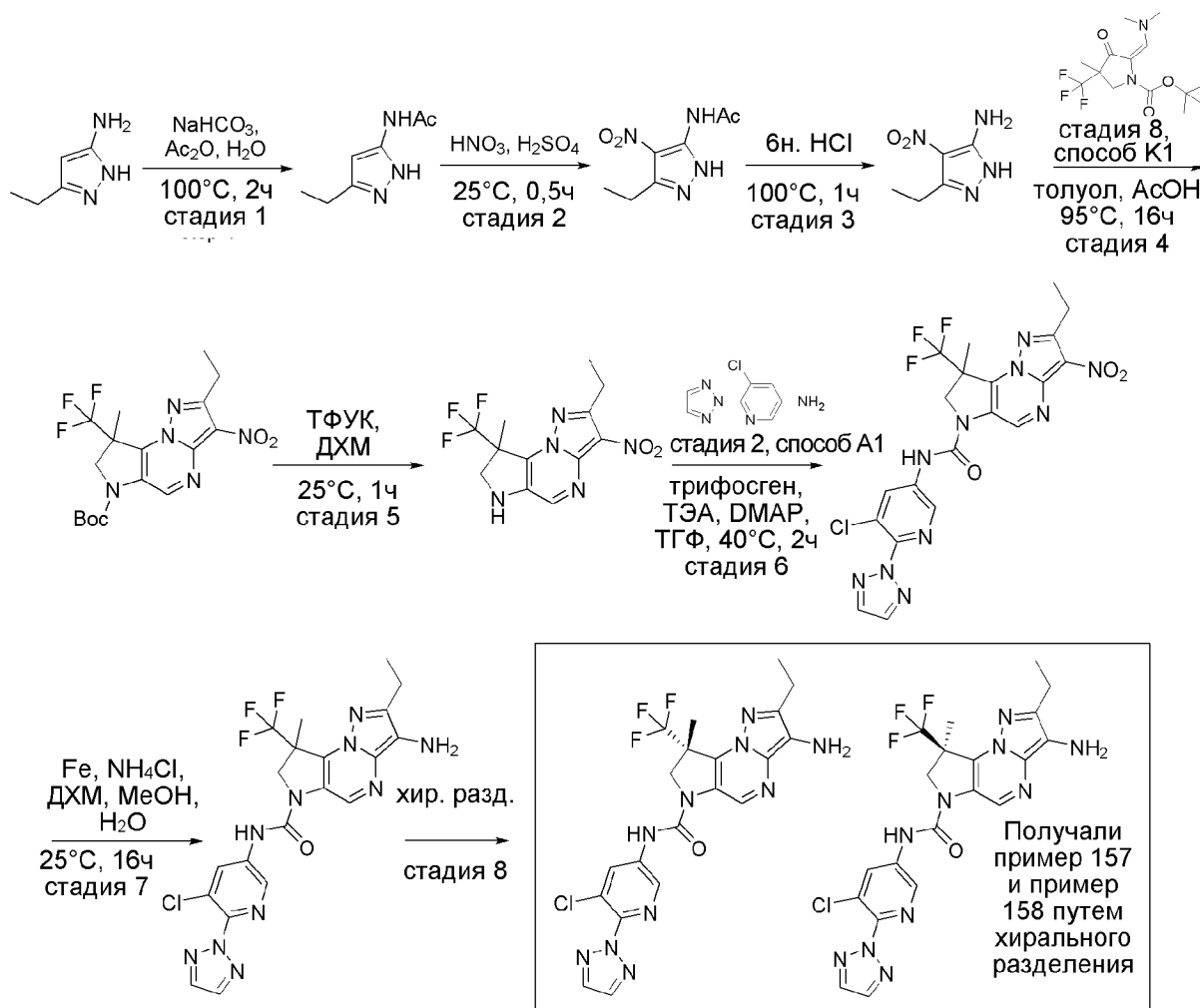
Подвергали 2-(2,2-дифторэтил)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (55 мг, 117,5 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: Lux 5um Cellulose-2, 2,12×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50 В до 50 В в течение 19 минут; 220/254 нм; RT1: 8,682; RT2: 17,225; объем пробы: 3 мл; число циклов: 3. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 155** (17,5 мг, выход 7,42%) в виде беловатого твердого вещества, и концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 156** (15,5 мг, выход 6%) в виде беловатого твердого вещества. Соединения согласно примерам 155 и 156 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 155: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,90 (ушир., 1H), 9,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J=54,4 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,44 (t, J=56,0 Гц, 1H),

4,86 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,51-3,41 (m, 2H), 2,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 478 $[M+H]^+$.

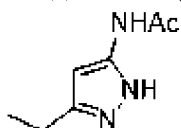
Пример 156: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,91 (ушир., 1H), 9,52 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,22 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=54,4$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,44 (t, $J=56,0$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,51-3,41 (m, 2H), 2,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 478 $[M+H]^+$.

Способ Н5



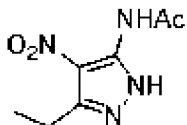
Примеры 157 и 158: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (S)-3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (R)-3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: N-(3-этил-1H-пирозол-5-ил)ацетамид



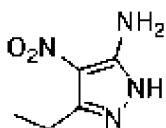
В перемешиваемый раствор 3-этил-1H-пиразол-5-амин (10,0 г, 90,0 ммоль) в воде (100 мл) медленно добавляли NaHCO_3 (22,7 г, 270,2 ммоль) и уксусный ангидрид (18,3 г, 179,4 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Собирали твердое вещество с получением N-(3-этил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида (5,3 г, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 154 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: N-(3-этил-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)ацетамид



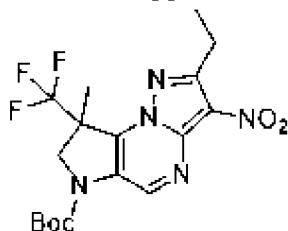
В перемешиваемый раствор N-(3-этил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида (7,37 г, 48,1 ммоль) в концентрированной серной кислоте (17 мл) по каплям добавляли дымящую азотную кислоту (3,03 г, 48,1 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 30 минут. Разбавляли полученную смесь ледяной водой (50 мл). Собирали осажденные твердые вещества путем фильтрования и промывали осадок на фильтре водой (2x 20 мл). В результате получали N-(3-этил-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)ацетамид (5,4 г, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 3-этил-4-нитро-1H-пиразол-5-амин



Растворяли N-(3-этил-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)ацетамид (5,40 г, 27,2 ммоль) в воде (10 мл) и концентрированной HCl (10 мл). Перемешивали смесь при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до 25°C концентрировали реакционную смесь. Разбавляли остаток метил-трет-бутиловым эфиром (100 мл). Собирали осажденные твердые вещества путем фильтрования и промывали осадок на фильтре метил-трет-бутиловым эфиром (2x 50 мл). В результате получали 3-этил-4-нитро-1H-пиразол-5-амин (3,8 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 157 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

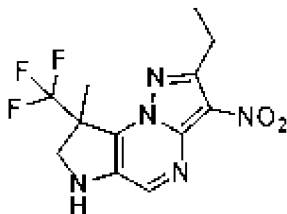
Стадия 4: трет-бутил-2-этил-8-метил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор 3-этил-4-нитро-1H-пиразол-5-амин (500 мг, 3,2 ммоль) и трет-бутил-(E)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилата (стадия 8 **способа K1**; 1,03 г, 3,2 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мл). Перемешивали смесь при 95°C в течение 16 часов.

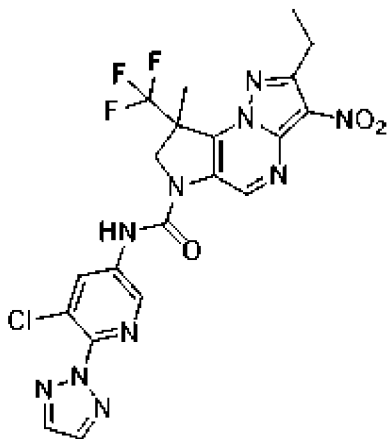
После охлаждения до 25°C концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-2-этил-8-метил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (240 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,39 (s, 1H), 4,38 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,16 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,30 (t, $J=8,0$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 2-этил-8-метил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



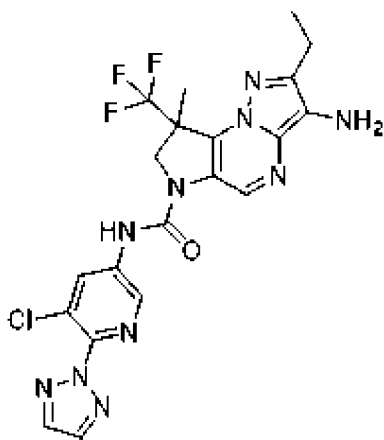
В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-этил-8-метил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (220 мг, 534,2 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл) при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-этил-8-метил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (160 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,62 (s, 1H), 6,45 (ушир., 1H), 3,94-3,99 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,09 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,28 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксаид



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 100 мг, 511,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли трифосген (91 мг, 307,4 мкмоль) и ТЭА (77 мг, 762,3 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2-этил-8-метил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (160 мг, 511,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (517 мг, 5,1 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (124 мг, 1,0 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции в вакууме с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (180 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,78 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,74 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H), 4,91 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,34 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,16 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 537 [M+H]⁺.

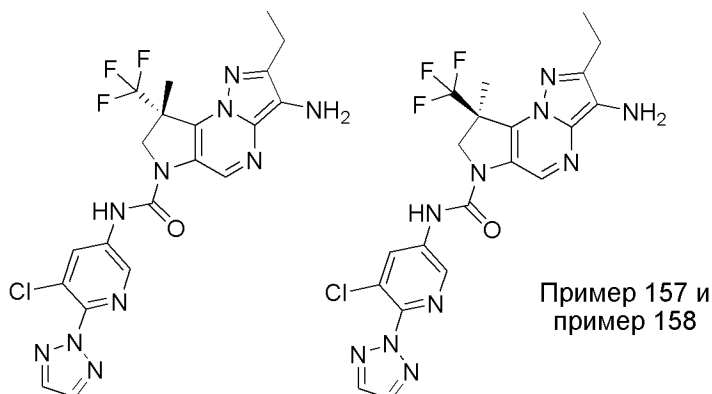
Стадия 7: 3-амино-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (80 мг, 149,0 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) и метаноле (2 мл) добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (2 мл) и Fe (83 мг, 1,5 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (30 мл). Затем экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 3-амино-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-

пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (44 мг, выход 57%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,47 (ушир., 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,15 (s, 2H), 4,74 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,11-4,43 (m, 3H), 2,72 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,21 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: Разделение энантиомеров с получением (S)-3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

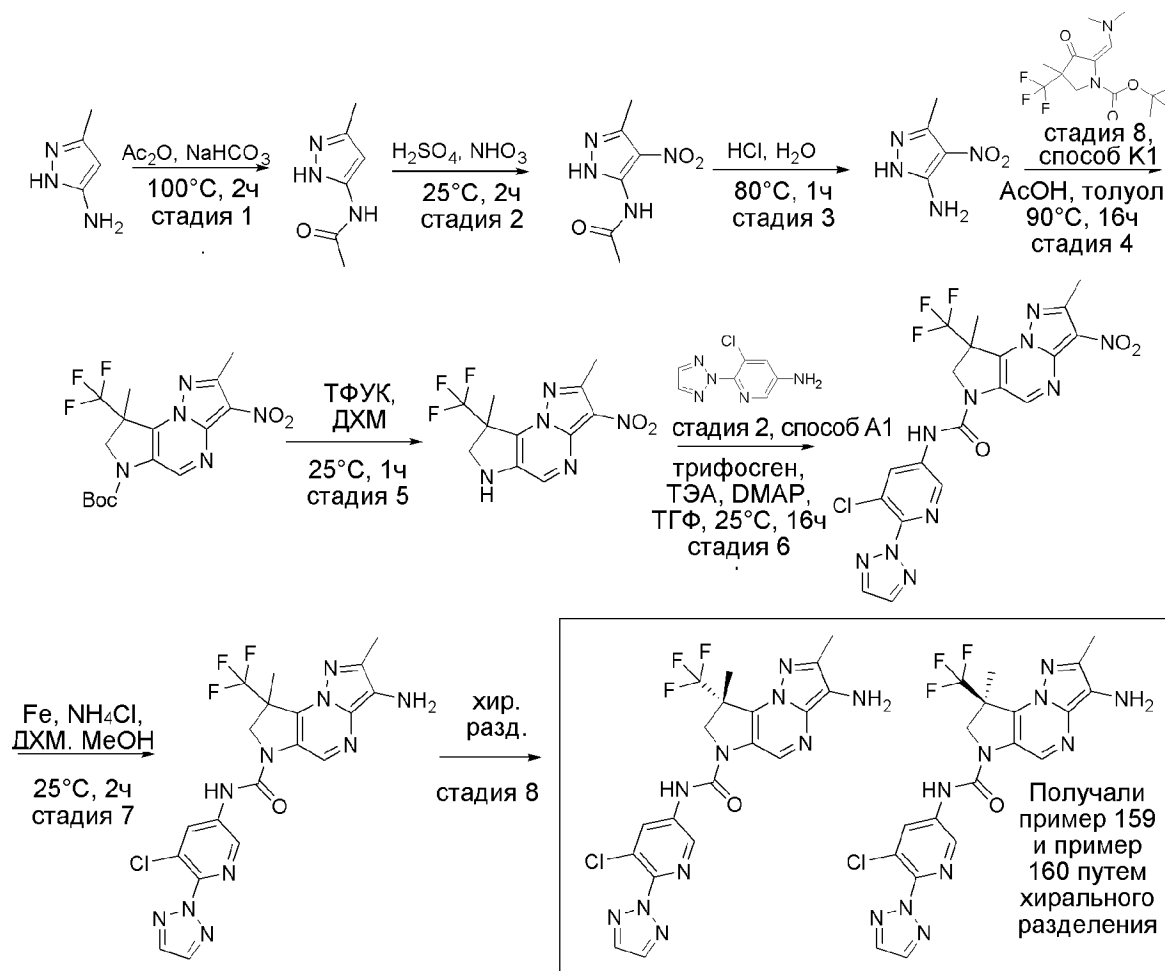


Подвергали 3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (38 мг, 74,9 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH_3 -MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50 В до 50 В в течение 18 минут; 254/220 нм; RT1: 11,603; RT2: 15,848; объем пробы: 1 мл; число циклов: 9; Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 157** (10,8 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 158** (9,9 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 157 и 158 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 157: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,47 (ушир., 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,15 (s, 2H), 4,74 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,11-4,43 (m, 3H), 2,72 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,21 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

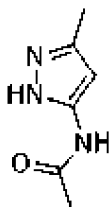
Пример 158: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,58 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 4,77 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,23-4,38 (m, 3H), 2,74 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,24 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ I5



Примеры 159 и 160: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

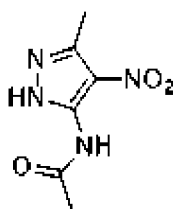
Стадия 1: N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид



В раствор 3-метил-1H-пиразол-5-амина (10,00 г, 102,9 ммоль) в воде (100 мл) добавляли NaHCO_3 (25,95 г, 308,9 ммоль) и уксусный ангидрид (21,02 г, 205,9 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов, а затем перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Собирали твердое вещество с получением N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида (7 г, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 11,89 (ушир., 1H), 10,17 (ушир.,

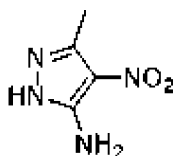
1H), 6,21 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 140 $[M+H]^+$.

Стадия 2: N-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)ацетамид



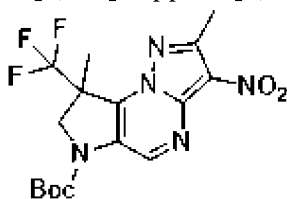
В раствор N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида (7 г, 50,3 ммоль) в концентрированной серной кислоте (20 мл) добавляли дымящую азотную кислоту (2,5 мл) при 0°C. Перемешивали реакционный раствор при 25°C в течение 2 часов. Выливали реакционный раствор в ледяную воду (100 мл). Собирали твердое вещество с получением N-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)ацетамида (5 г, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13,40 (ушир., 1H), 10,21 (ушир., 1H), 2,43 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 185 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 3-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-амин



Перемешивали смесь N-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-ил)ацетамида (5 г, 27,15 ммоль) в воде (20 мл) и концентрированной HCl (20 мл) при 80°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Концентрировали реакционную смесь. Промывали твердое вещество диэтиловым эфиром (50 мл). Собирали твердое вещество с получением 3-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-амина (3 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,77 (ушир., 2H), 2,29 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 143 $[M+H]^+$.

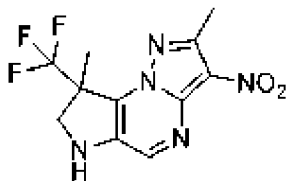
Стадия 4: трет-бутил-2,8-диметил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор 3-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-амина (532 мг, 3,7 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутил-(E)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (стадия 8 **способа K1**; 1,20 г, 3,7 ммоль) и уксусную кислоту (1 мл) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционный раствор до 25°C. Концентрировали реакционный раствор. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50%

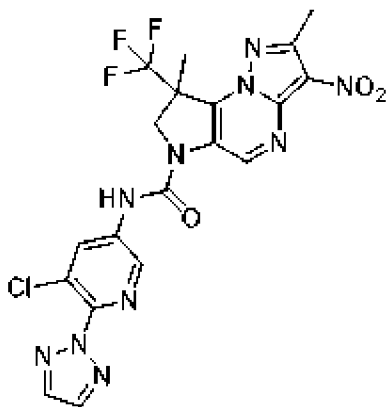
петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-2,8-диметил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (380 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 402 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2,8-диметил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-2,8-диметил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (228 мг, 568,1 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТФУК (3 мл) при 25°C. Перемешивали реакционный раствор при 25°C в течение 1 часа. Доводили pH до 8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 25% петролейного эфира и 75% этилацетата в качестве элюентов с получением 2,8-диметил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (114 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,62 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,97 (dd, $J=11,6, 1,6$ Гц, 1H), 3,64 (dd, $J=11,6, 2,0$ Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,83 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 302 $[M+H]^+$.

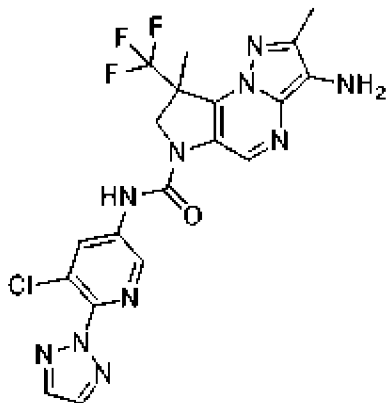
Стадия 6: N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 способа А1; 40 мг, 208,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (34 мг, 113,5 мкмоль) и ТЭА (28 мг, 283,8 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2,8-диметил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (54 мг, 178,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-

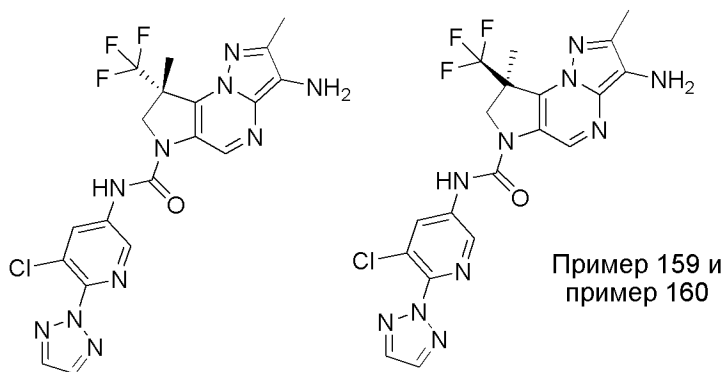
диметилпиридин-4-амин (46 мг, 378,4 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (52 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 523 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-3-нитро-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (46 мг, 87,98 мкмоль) в метаноле (25 мл) и дихлорметане (25 мл) добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (25 мл) и Fe (49 мг, 879,8 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Экстрагировали реакционную смесь дихлорметаном (3x 30 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (28,6 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 9,58 (ушир., 1H), 8,98 (s, 1H), 8,74 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 4,77 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,30 (ушир., 2H), 4,25 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 493 $[M+H]^+$.

Стадия 8: Разделение энантиомеров с получением (S)-3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

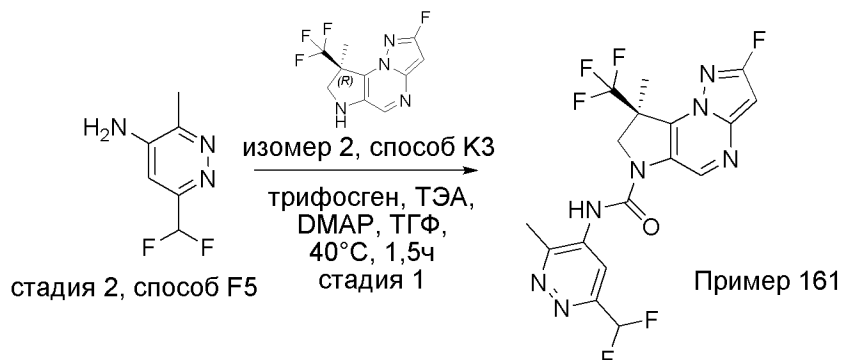


Подвергали 25 мг 3-амино-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,8-диметил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида очистке путем хиральной ВЭЖХ: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50 В до 50 В в течение 21 минуты; 220/254 нм; RT1: 14,363; RT2: 19,752; объем пробы: 0,7 мл; число циклов: 10. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 159** (3,1 мг, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 160** (3,5 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества. Соединения согласно примерам 159 и 160 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 159: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,57 (ушир., 1H), 8,96 (s, 1H), 8,74 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 4,76 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,30 (ушир., 2H), 4,24 (d, J=11,5 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 493 [M+H]⁺.

Пример 160: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,57 (ушир., 1H), 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 4,76 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,30 (ушир., 2H), 4,24 (d, J=11,5 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 493 [M+H]⁺.

Способ J5



Пример 161: (R)-N-(6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

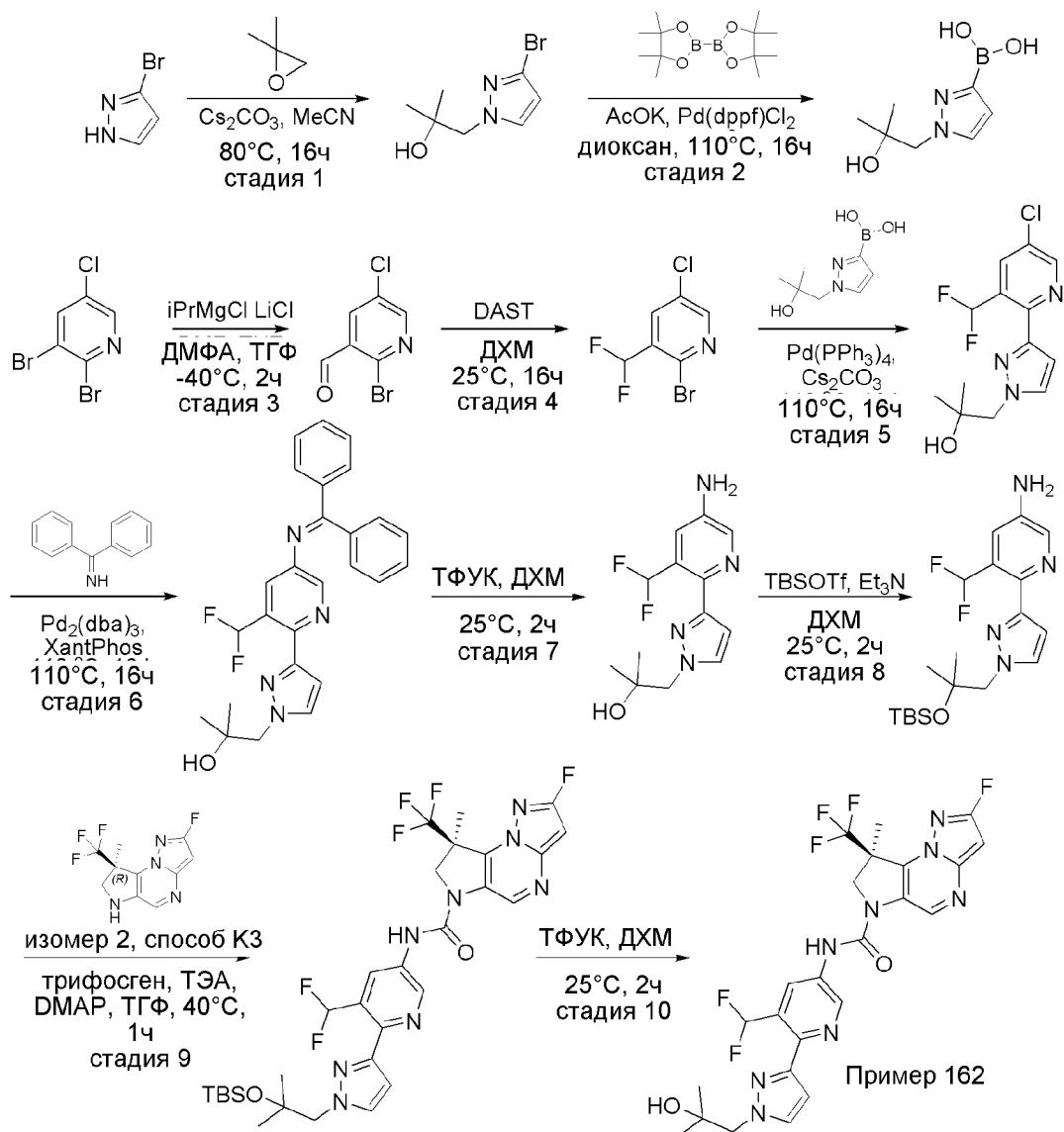
Стадия 1: (R)-N-(6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-

(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

В перемешиваемый раствор 6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-амин (стадия 2 **способа F5**; 40 мг, 251,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (45 мг, 150,8 мкмоль) и ТЭА (38 мг, 377 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор (R)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (**изомер 2 согласно способу K3**; 52 мг, 200 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (255 мг, 2,5 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (61 мг, 502,7 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1,5 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 96% дихлорметана и 4% метанола в качестве элюентов с получением 90 мг неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-N-(6-(дифторметил)-3-метилпиридазин-4-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (29,2 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 161** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу K3**.

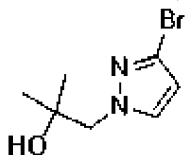
Пример 161: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,31 (s, 1H), 8,87 (ушир., 1H), 8,25 (s, 1H), 7,30 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,96 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ К5



Пример 162: (R)-N-(5-(дифторметил)-6-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

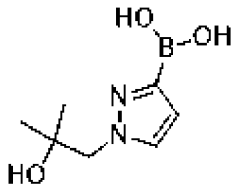
Стадия 1: 1-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В перемешиваемую смесь 3-бром-1Н-пиразола (10,0 г, 68,0 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли карбонат цезия (44,3 г, 136,1 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (24,5 г, 340,2 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным

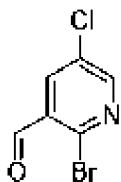
сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 95% петролейного эфира и 5% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (18,5 г, выход 37%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 219 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил)бороновая кислота



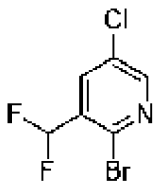
В перемешиваемую смесь 1-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (8,0 г, 36,5 ммоль) в диоксане (80 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (11,1 г, 43,8 ммоль), ацетат калия (10,8 г, 109,6 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (5,3 г, 7,3 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 16 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции с получением (1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (8,5 г, выход 38%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 185 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-бром-5-хлорникотинальдегид



В перемешиваемый раствор 2,3-дибром-5-хлорпиридина (10,0 г, 36,9 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли смешанный хлорид изопропилмагния (II) и лития (31,2 мл, 40,6 ммоль, 1,3 М в тетрагидрофуране) при -40°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при -40°C в течение 1 часа. По каплям добавляли N, N-диметилформамид (20 мл) при -40°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию HCl (50 мл, 1М). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-бром-5-хлорникотинальдегида (5,4 г, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 220 $[M+H]^+$.

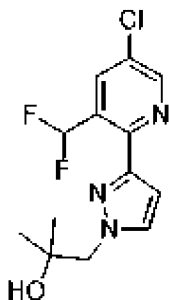
Стадия 4: 2-бром-5-хлор-3-(дифторметил)пиридин



В перемешиваемый раствор 2-бром-5-хлорникотинальдегида (5,4 г, 25,0 ммоль) в

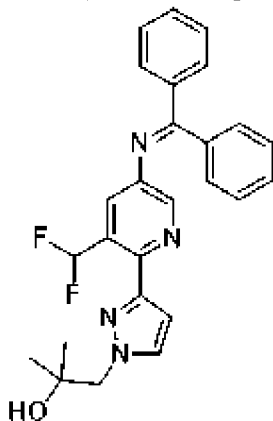
дихлорметане (100 мл) по каплям добавляли DAST (12,1 г, 74,9 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-бром-5-хлор-3-(дифторметил)пиридина (1,3 г, выход 21%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,68-8,70 (m, 1H), 8,26 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J=53,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС: m/z 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 1-(3-(5-хлор-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



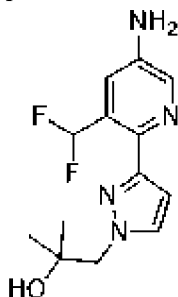
В перемешиваемую смесь 2-бром-5-хлор-3-(дифторметил)пиридина (1,2 г, 5,0 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (20 мл) добавляли (1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)бороновую кислоту (9,1 г, 49,5 ммоль), карбонат цезия (4,0 г, 12,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (362,2 мг, 495,0 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 16 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(3-(5-хлор-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (1,8 г, выход 47%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,82-8,83 (m, 1H), 8,22 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,94 (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,12 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: 1-(3-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



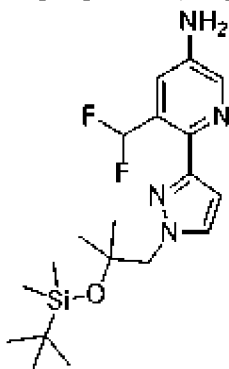
В перемешиваемую смесь 1-(3-(5-хлор-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (1,8 г, 2,3 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли дифенилметанимин (846 мг, 4,7 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (427 мг, 466,7 мкмоль) и XantPhos (270 мг, 466,7 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 1-(3-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (2,0 г, выход 92%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: 1-(3-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В перемешиваемую смесь 1-(3-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (2,0 г, 2,2 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли ТФУК (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% дихлорметана и 20% метанола в качестве элюентов с получением 1-(3-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (470 мг, выход 69%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

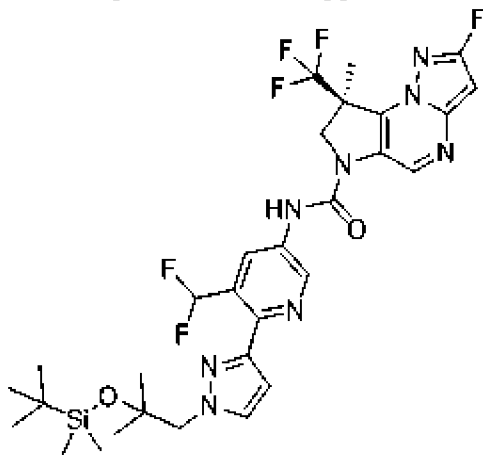
Стадия 8: 6-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин



В перемешиваемую смесь 1-(3-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-

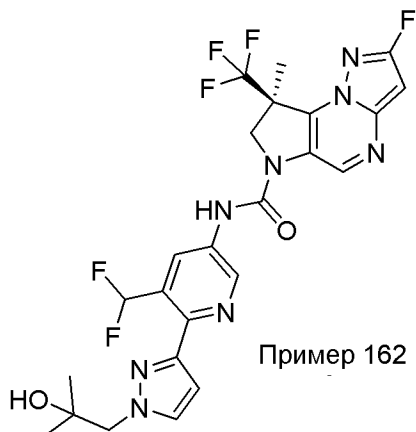
пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (500 мг, 1,8 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТЭА (538 мг, 5,3 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (936 мг, 3,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Разбавляли остаток водой (10 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюентов с получением 6-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин (330 мг, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 397 $[M+H]^+$.

Стадия 9: (R)-N-(6-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 6-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин (70 мг, 176,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (21 мг, 70,6 мкмоль) и ТЭА (17,9 мг, 176,5 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор (R)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (**изомер 2 согласно способу КЗ**; 31 мг, 117,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли ТЭА (119 мг, 1,2 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (22 мг, 176,5 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (10 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением (R)-N-(6-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида (44 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 683 $[M+H]^+$.

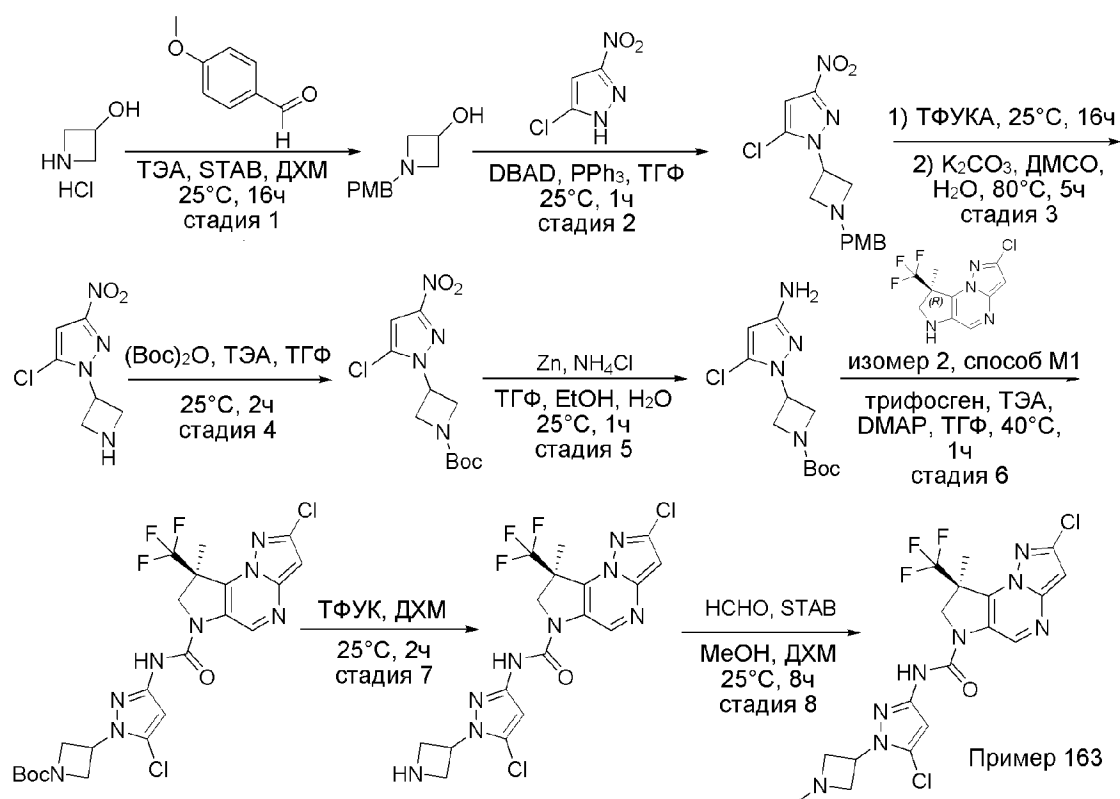
Стадия 10: (R)-N-(5-(дифторметил)-6-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (R)-N-(6-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (44 мг, 64,5 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 25°C. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-N-(5-(дифторметил)-6-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (12 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. Соответствующие энантиомеры соединения согласно **примеру 162** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу КЗ.

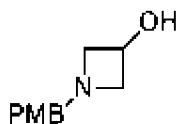
Пример 162: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,36 (s, 1H), 8,95 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,97 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,84 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,29 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,12 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ L5



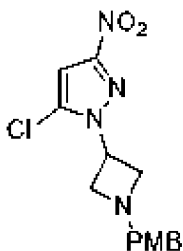
Пример 163: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 1-(4-метоксибензил)азетидин-3-ол



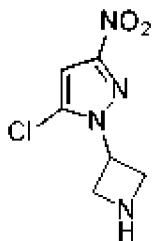
В смесь 4-метоксибензальдегида (1,00 г, 7,3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли гидрохлорид азетидин-3-ола (933 мг, 8,5 ммоль) и ТЭА (862 мг, 8,5 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем по частям добавляли триацетоксигидроборат натрия (3,11 г, 14,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (100 мл) и экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 100 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% петролейного эфира и 90% этилацетата (1% ТЭА) в качестве элюентов с получением 1-(4-метоксибензил)азетидин-3-ола (886 мг, выход 62%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,10-7,16 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 2H), 5,23 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,90-4,20 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 4H), 2,65-2,71 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 194 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-хлор-1-(1-(4-метоксибензил)азетидин-3-ил)-3-нитро-1Н-пиразол



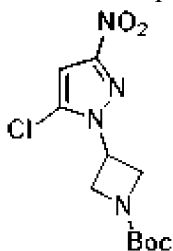
В перемешиваемый раствор 5-хлор-3-нитро-1Н-пиразола (1,0 г, 6,8 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 1-(4-метоксибензил)азетидин-3-ол (2,0 г, 10,1 ммоль), дибензил-азодикарбоксилат (3,1 г, 13,5 ммоль) и трифенилфосфин (3,6 г, 13,6 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-хлор-1-(1-(4-метоксибензил)азетидин-3-ил)-3-нитро-1Н-пиразола (1 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 323 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 1-(азетидин-3-ил)-5-хлор-3-нитро-1Н-пиразол



Перемешивали смесь 5-хлор-1-(1-(4-метоксибензил)азетидин-3-ил)-3-нитро-1Н-пиразола (1,0 г, 3,1 ммоль) в ангидриде трифторуксусной кислоты (20 мл) при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь и разбавляли остаток диметилсульфоксидом (8 мл) и водой (4 мл). В полученную смесь добавляли K_2CO_3 (1,71 г, 12,4 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 5 часов. После охлаждения до 25°C гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-(азетидин-3-ил)-5-хлор-3-нитро-1Н-пиразола (620 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 203 $[M+H]^+$.

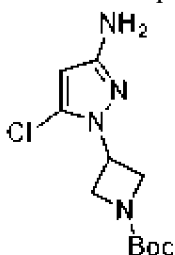
Стадия 4: трет-бутил-3-(5-хлор-3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор 1-(азетидин-3-ил)-5-хлор-3-нитро-1Н-пиразола (200 мг, 987,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (323 мг, 1,5 ммоль) и ТЭА

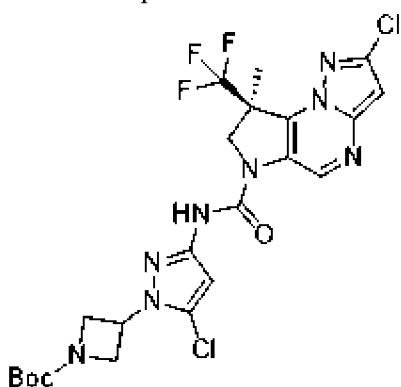
(300 мг, 3,0 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 85% петролейного эфира и 15% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-(5-хлор-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (120 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,44 (s, 1H), 5,39-5,59 (m, 1H), 4,36-4,38 (m, 2H), 4,10-4,23 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 303 [M+H]⁺.

Стадия 5: трет-бутил-3-(3-амино-5-хлор-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь трет-бутил-3-(5-хлор-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (150 мг, 495,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли этанол (1 мл), воду (1 мл), NH₄Cl (398 мг, 7,4 ммоль) и Zn (324 мг, 5,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-3-(3-амино-5-хлор-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (100 мг, выход 74%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 273 [M+H]⁺.

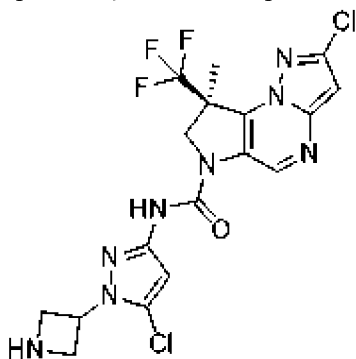
Стадия 6: трет-бутил-(R)-3-(5-хлор-3-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамидо)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



В смесь **изомера 2** согласно способу **M1** (40 мг, 144,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (26 мг, 86,8 мкмоль) и ТЭА (22 мг, 216,9 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор трет-бутил-3-(3-амино-5-хлорпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (79 мг, 289,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (146 мг, 1,5 ммоль) и N, N-диметилпиримидин-4-амин (35 мг, 289,1 мкмоль).

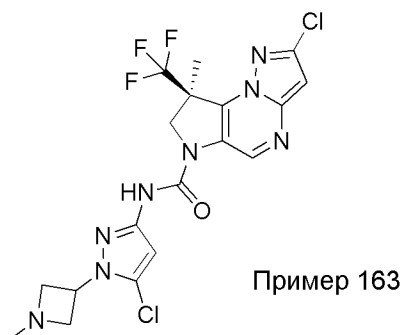
Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением трет-бутил-(R)-3-(5-хлор-3-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (40 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 575 $[M+H]^+$.

Стадия 7: (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)-5-хлор-1H-пиразол-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(R)-3-(5-хлор-3-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (40 мг, 69,5 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли ТФУК (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь с получением (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)-5-хлор-1H-пиразол-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (40 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 475 $[M+H]^+$.

Стадия 8: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

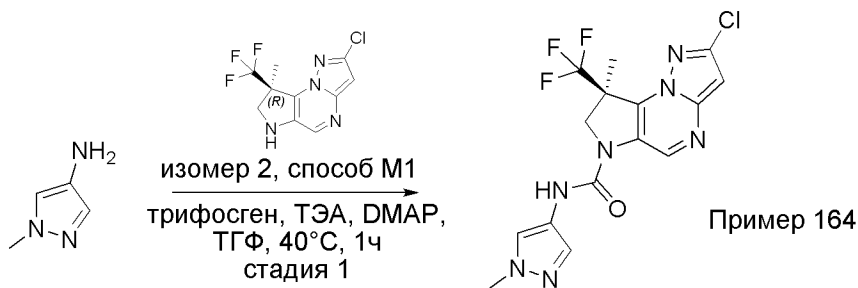


В перемешиваемую смесь (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)-5-хлор-1H-пиразол-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (50 мг, 105,2 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) и метаноле (2

мл) добавляли формальдегид (34 мг, 420,8 мкмоль, 37% в воде) и триацетоксиборгидрид натрия (89 мг, 420,8 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 8 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (15,0 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 163** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

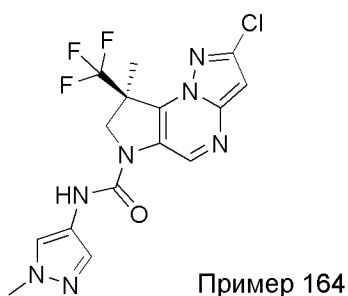
Пример 163: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,01 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,94-5,05 (m, 1H), 4,89 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,18 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 489 [M+H]⁺.

Способ M5



Пример 164: (R)-2-хлор-8-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (R)-2-хлор-8-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

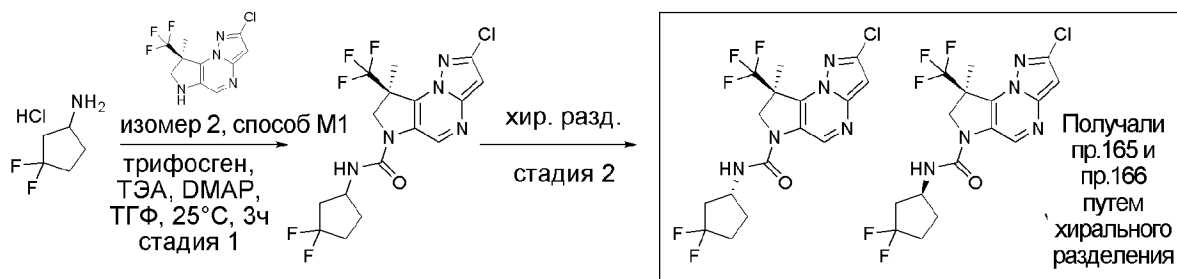


В перемешиваемый раствор 1-метил-1H-пиразол-4-амина (21 мг, 217,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли трифосген (20 мг, 65,2 мкмоль) и ТЭА (17 мг, 168,3 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 28°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу M1** (30 мг, 108,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли N,N-диметилпиримидин-4-амин (27 мг, 217,4 мкмоль) и ТЭА (110 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Оставляли смесь охлаждаться до 25°C. Гасили реакцию

водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением неочищенного продукта. Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (17,6 мг, выход 28%) в виде беловатого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 164** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1**.

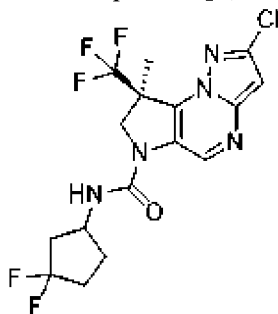
Пример 164: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,35 (s, 1H), 9,13 (ушир., 1H), 7,81 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,67 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ N5



Примеры 165 и 166: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-2-хлор-N-((R)-3,3-дифторциклопентил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (R)-2-хлор-N-((S)-3,3-дифторциклопентил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

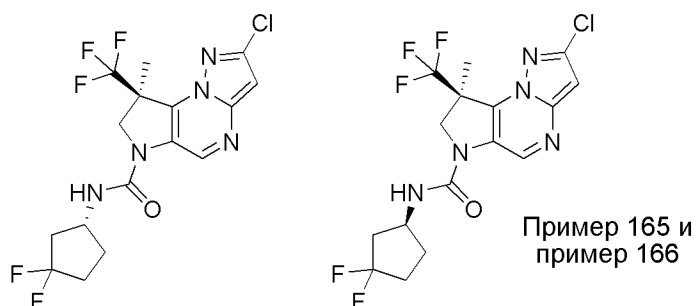
Стадия 1: (8R)-2-хлор-N-(3,3-дифторциклопентил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно **способу M1** (40 мг, 144,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (26 мг, 86,8 мкмоль) и ТЭА (22 мг, 216,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор гидрохлорида 3,3-дифторциклопентан-1-амин (23 мг, 144,6

мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (35 мг, 289,2 мкмоль) и ТЭА (146 мг, 1,5 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-N-(3,3-дифторциклопентил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (28 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 424 [M+H]⁺.

Стадия 2: Разделение энантиомеров с получением (R)-2-хлор-N-((R)-3,3-дифторциклопентил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-((S)-3,3-дифторциклопентил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

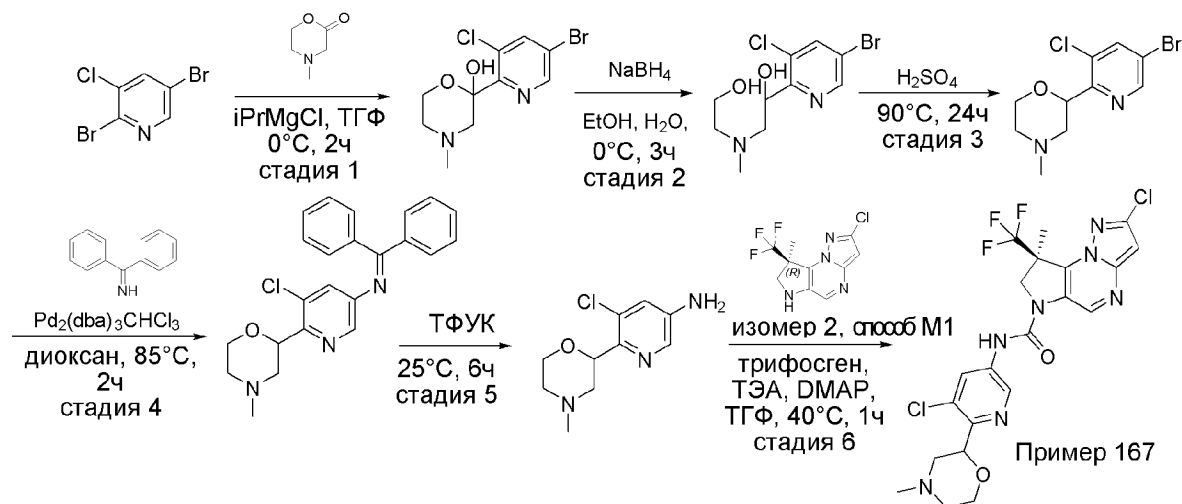


Подвергали (8R)-2-хлор-N-(3,3-дифторциклопентил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (28 мг, 66 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 8 В до 8 В в течение 15 минут; 220/254 нм; RT1: 10,681; RT2: 12,396; объем пробы: 0,5 мл; число циклов: 3; Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 165** в виде белого твердого вещества (6 мг, выход 10%). Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 166** в виде белого твердого вещества (3 мг, выход 5%). Соответствующие стереоизомеры соединений согласно **примерам 165** и **166** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу М1**. Соединения согласно примерам 165 и 166 представляют собой диастереомеры, причем стереоцентр, присоединенный к трифторметилу, имеет абсолютную конфигурацию, и стереоцентр при циклопентиле имеет относительную конфигурацию (т.е. стереоцентр при циклопентиле в одном из соединений согласно примерам 165 и 166 имеет (S)-конфигурацию, и стереоцентр при циклопентиле в другом из соединений согласно примерам 165 и 166 имеет (R)-конфигурацию).

Пример 165: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,29 (s, 1H), 7,20 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,56 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,00 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H), 1,99-2,32 (m, 4H), 1,92 (s, 3H), 1,78-1,85 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 424 [M+H]⁺.

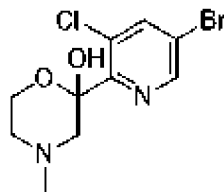
Пример 166: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,29 (s, 1H), 7,20 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,56 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,00 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,44-2,51 (m, 1H), 1,98-2,32 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,78-1,86 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ О5



Пример 167: (8*R*)-2-хлор-*N*-(5-хлор-6-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиримидин-6-карбоксамид

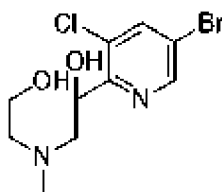
Стадия 1: 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-метилморфолин-2-ол



В перемешиваемый раствор 2,5-дибром-3-хлорпиридина (18,8 г, 69,3 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) добавляли хлорид изопропилмагния (35 мл, 69,3 ммоль, 2 М в тетрагидрофуране) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 часа, а затем по каплям добавляли 4-метилморфолин-2-он (8 г, 69,3 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3х 200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-метилморфолин-2-ола (12 г, выход 50%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,45 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,84 (ушир., 1H), 3,97-4,12 (m, 2H), 2,60-2,79 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

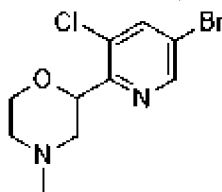
Стадия 2: 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этан-1-

ол



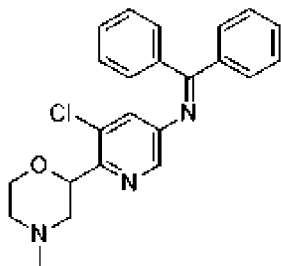
В перемешиваемый раствор 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-метилморфолин-2-ола (6 г, 19,5 ммоль) в этаноле (100 мл) и воде (40 мл) добавляли NaBH_4 (2,9 г, 78 ммоль) при 0°C . Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 3 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этан-1-ола (5 г, выход 83%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-метилморфолин



Перемешивали раствор 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этан-1-ола (4 г, 12,9 ммоль) в концентрированной серной кислоте (40 мл) при 90°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C . Выливали реакционный раствор в ледяную воду (200 мл) и доводили pH до 6-7 водным раствором NaOH (4 М) и экстрагировали этилацетатом (3х 200 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-метилморфолина (2 г, выход 52%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 8,26 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 2,92 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,78 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,21-2,32 (m, 1H), 1,99-2,05 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

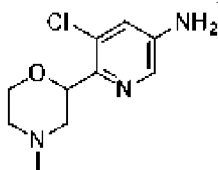
Стадия 4: N-(5-хлор-6-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимин



В перемешиваемый раствор 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-метилморфолина (1 г,

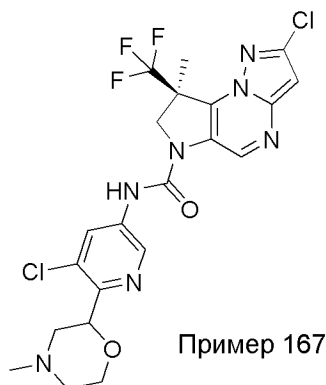
3,4 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли дифенилметанимин (621 мг, 3,4 ммоль), Xantphos (396 мг, 685 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (355 мг, 343 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,2 г, 6,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 85°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Охлаждали смесь до 25°C. Фильтровали полученную смесь. Промывали осадок на фильтре этилацетатом (3х 20 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением N-(5-хлор-6-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина (1 г, выход 66%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 5-хлор-6-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-амин



Перемешивали раствор N-(5-хлор-6-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина (400 мг, 1,0 ммоль) в ТФУК (20 мл) при 25°C в течение 6 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (20 мл) и доводили pH до 6-7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 100 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 5-хлор-6-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-амин (100 мг, выход 30%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



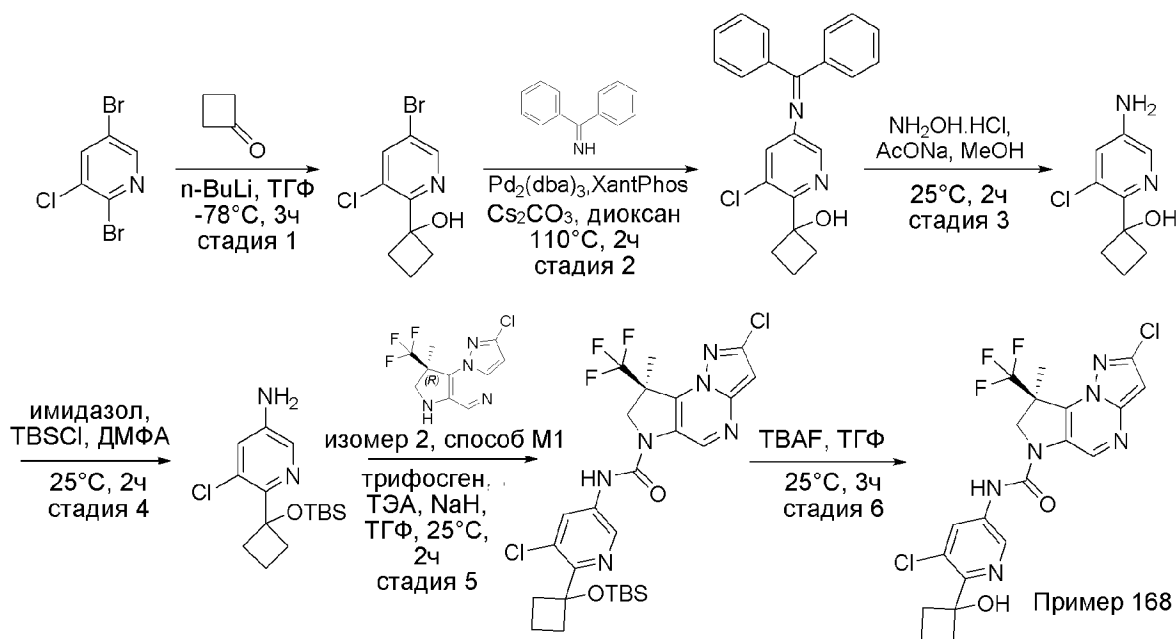
Пример 167

В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-амин (82 мг, 360 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (32 мг, 108 мкмоль) и ТЭА (36 мг, 360 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1**

(50 мг, 180 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (44 мг, 360 мкмоль) и ТЭА (182 мг, 1,8 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (50 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (12 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 167** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу M1.

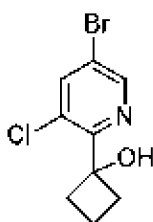
Пример 167: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 9,33 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,77 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,22 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,02 (d, J=11,7 Гц, 1H), 2,81 (d, J=11,7 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 530 [M+H]⁺.

Способ P5



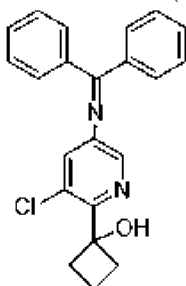
Пример 168: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-гидроксициклобутил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

Стадия 1: 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)циклобутан-1-ол



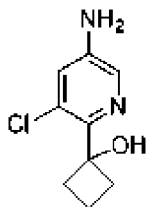
В перемешиваемый раствор 2,5-дибром-3-хлорпиридина (10,00 г, 36,8 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (17,7 мл, 44,2 ммоль, 2,5 М в гексанах) при -78°C . Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа, а затем в смесь добавляли циклобутанон (2,58 г, 36,8 ммоль) при -78°C . Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 3 часов. Гасили реакцию соевым раствором (200 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3х 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)циклобутан-1-ола (1 г, выход 10%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 262 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия 2: 1-(3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)циклобутан-1-ол



В перемешиваемый раствор 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)циклобутан-1-ола (500 мг, 1,9 ммоль) и дифенилметанимина (345 мг, 1,9 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (394 мг, 380,9 мкмоль), XantPhos (330 мг, 571,3 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,86 г, 5,7 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (50 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата с получением 1-(3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)циклобутан-1-ола (375 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

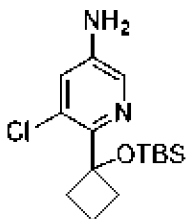
Стадия 3: 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)циклобутан-1-ол



В перемешиваемый раствор 1-(3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)циклобутан-1-ола (400 мг, 1,1 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (153 мг, 2,2 ммоль) и ацетат натрия (375 мг, 2,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с

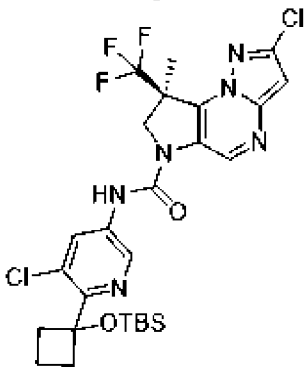
использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)циклобутан-1-ола (200 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 199 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-5-хлорпиридин-3-амин



В перемешиваемый раствор 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)циклобутан-1-ола (100 мг, 503,4 мкмоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли имидазол (51 мг, 755,1 мкмоль) и TBSCl (91 мг, 604,1 мкмоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Гасили остаток водой (80 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (2x 80 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-5-хлорпиридин-3-амин (150 мг, выход 95%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 313 $[M+H]^+$.

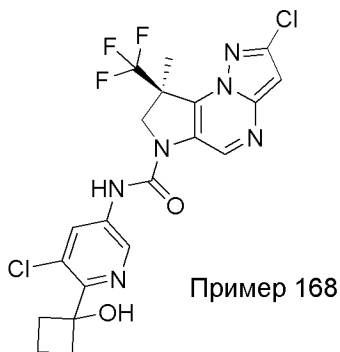
Стадия 5: (R)-N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь **изомера 2 согласно способу M1** (22 мг, 79,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли ТЭА (24 мг, 239,7 мкмоль) и трифосген (24 мг, 79,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклобутил)-5-хлорпиридин-3-амин (50 мг, 159,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл). В полученный раствор добавляли NaH (12 мг, 319,5 мкмоль, 60% в минеральном масле). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (10 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем

препаративной ТСХ с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением (R)-N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (13 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 615 $[M+H]^+$.

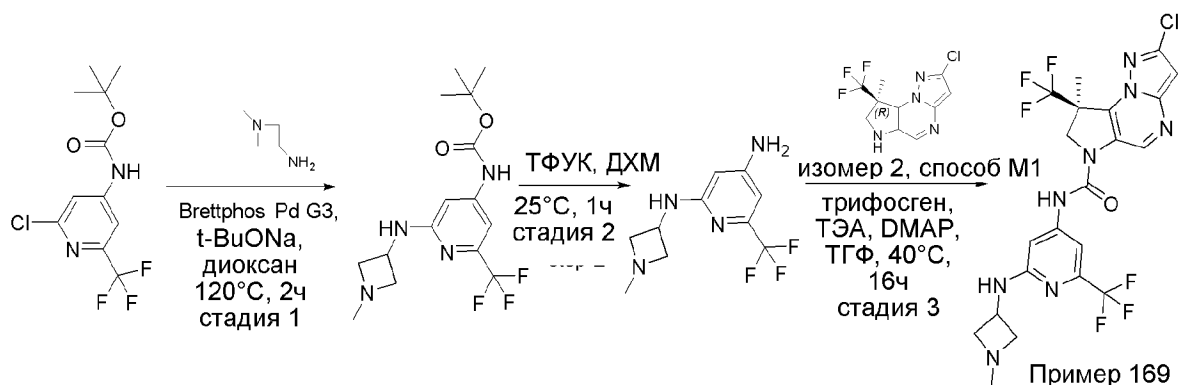
Стадия 6: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-гидроксициклобутил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь (R)-N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (13 мг, 21,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли TBAF (1 мл, 1 М в ТГФ). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюентов с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(1-гидроксициклобутил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (2,6 мг, выход 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 168** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

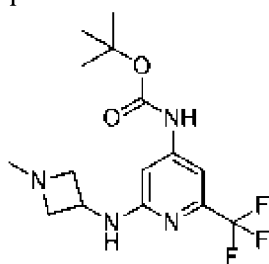
Пример 168: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,27 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (d, $J=1,8$ Гц, 1H) 7,04 (s, 1H), 5,87-5,91 (m, 1H), 4,79 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,28-2,35 (m, 4H), 1,91-1,97 (m, 4H), 1,69-1,75 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 501 $[M+H]^+$.

Способ Q5



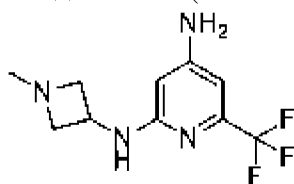
Пример 169: (*R*)-2-хлор-8-метил-N-(2-((1-метилазетидин-3-ил)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-(2-((1-метилазетидин-3-ил)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (300 мг, 1,0 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (480 мг, 5,0 ммоль), 1-метилазетидин-3-амин (610 мг, 7,1 ммоль) и Brettphos Pd G3 (91 мг, 101,4 мкмоль) при 25°C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 120°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением трет-бутил-(2-((1-метилазетидин-3-ил)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (130 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 347 $[M+H]^+$.

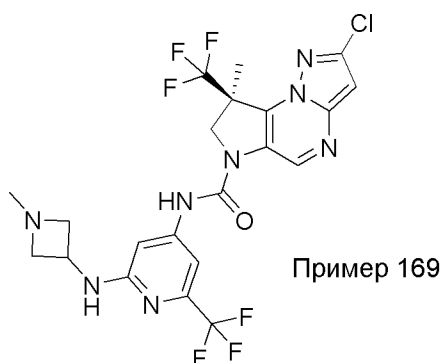
Стадия 2: N²-(1-метилазетидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2,4-диамин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(2-((1-метилазетидин-3-ил)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата (130 мг, 375,7 мкмоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали

полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% дихлорметана и 20% метанола в качестве элюентов с получением N^2 -(1-метилазетидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2,4-диамина (80 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

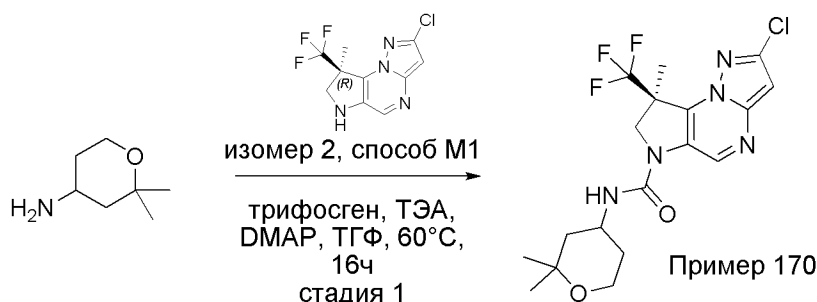
Стадия 3: (R)-2-хлор-8-метил-N-(2-((1-метилазетидин-3-ил)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор N^2 -(1-метилазетидин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2,4-диамина (30 мг, 121,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (21 мг, 73,2 мкмоль) и ТЭА (31 мг, 304,7 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (34 мг, 121,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (121 мг, 1,2 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 146,3 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 16 часов. Концентрировали растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 30 мг неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(2-((1-метилазетидин-3-ил)амино)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (12 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 169** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

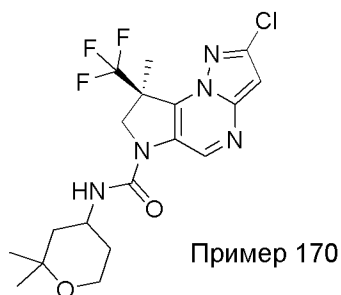
Пример 169: ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 8,62 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,55 (ушир.s, 1H), 6,74-6,77 (m, 2H), 5,99-6,02 (m, 1H), 4,58-4,61 (m, 2H), 4,34-4,41 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 1H), 3,42-3,55 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ R5



Пример 170: (8R)-2-хлор-N-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

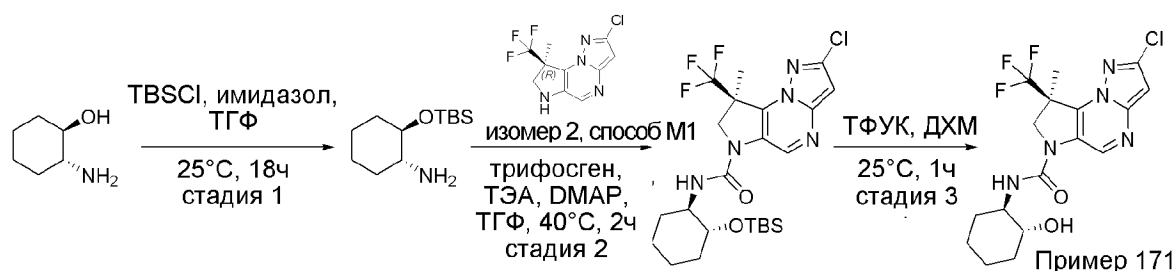
Стадия 1: (8R)-2-хлор-N-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-амина (56 мг, 434,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (77 мг, 260,1 мкмоль) и ТЭА (65 мг, 650,1 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу M1** (39 мг, 140,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (438 мг, 4,3 ммоль) и N, N-диметилпиримидин-4-амин (105 мг, 853,6 мкмоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-N-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (25 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 170** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

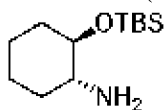
Пример 170: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,29 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (ушир., 1H), 4,54-4,57 (m, 1H), 3,85-4,01 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,26-1,47 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 432 [M+H]⁺.

Способ S5



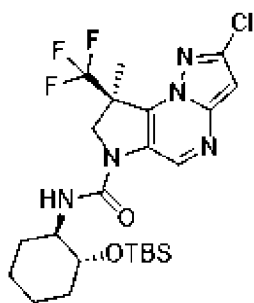
Пример 171: *(R)*-2-хлор-*N*-((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (1*R*,2*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексан-1-ола (500 мг, 4,3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли имидазол (880 мг, 12,9 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (780 мг, 5,2 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 18 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции с получением (1*R*,2*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-1-амин (190 мг, выход 11%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 230 $[M+H]^+$.

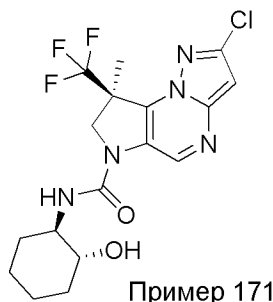
Стадия 2: *(R)*-*N*-((1*R*,2*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6*H*-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (1*R*,2*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-1-амин (62 мг, 162,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли трифосген (29 мг, 97,7 мкмоль) и ТЭА (33 мг, 326,1 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (30 мг, 108,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл). В полученный раствор добавляли *N,N*-диметилпиримидин-4-амин (26 мг, 212,8 мкмоль) и ТЭА (110 мг, 1,09 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Фильтровали полученную смесь. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии

на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата с получением (R)-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (45 мг, выход 78%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 532 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (R)-2-хлор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

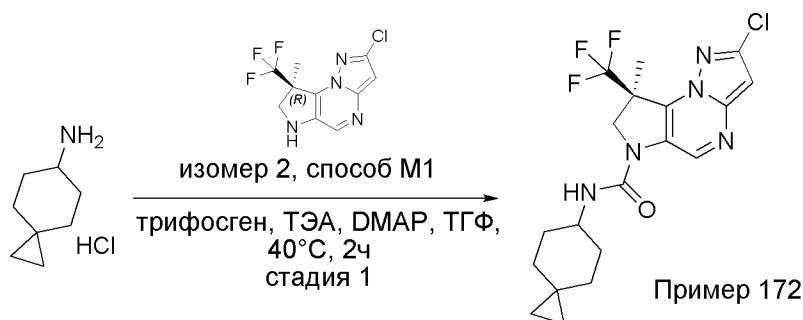


Пример 171

В смесь (R)-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, 56 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3x 5 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (18,3 мг, выход 77%) в виде беловатого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 171** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

Пример 171: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,30 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,76 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,71 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 2H), 1,18-1,24 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 418 $[M+H]^+$.

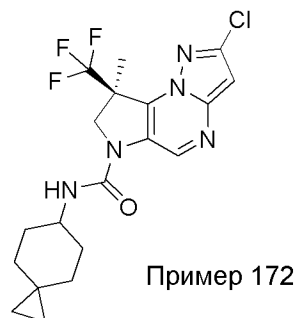
Способ T5



Пример 172: (R)-2-хлор-8-метил-N-(спиро[2.5]октан-6-ил)-8-(трифторметил)-

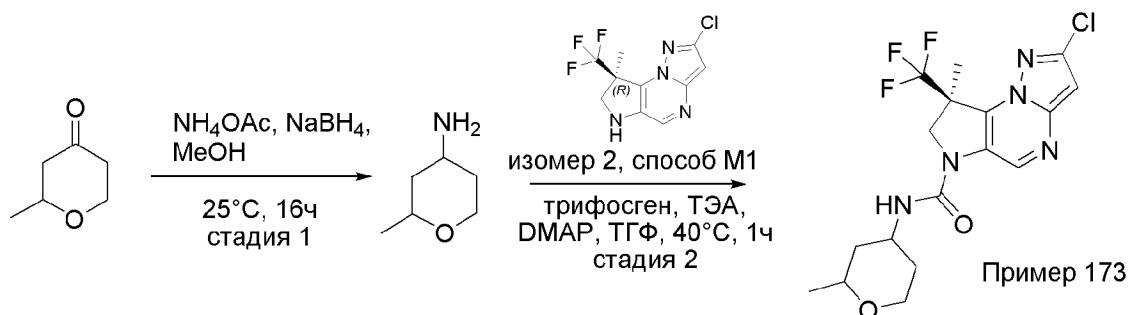
7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (R)-2-хлор-8-метил-N-(спиро[2.5]октан-6-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



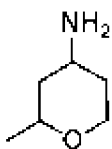
В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу M1** (34 мг, 123,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (21 мг, 73,8 мкмоль) и ТЭА (25 мг, 247,4 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор гидрохлоридной соли спиро[2.5]октан-6-амина (20 мг, 123,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиримидин-4-амин (30 мг, 246,5 мкмоль) и ТЭА (123 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(спиро[2.5]октан-6-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (13,7 мг, выход 25%) в виде беловатого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 172** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

Пример 172: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,30 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,59 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,97 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,54-3,65 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,68-1,85 (m, 4H), 1,42-1,51 (m, 2H), 0,88-0,99 (m, 2H), 0,20-0,36 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 428 [M+H]⁺.

Способ U5


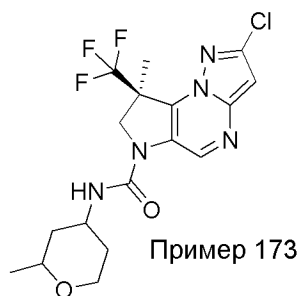
Пример 173: (8R)-2-хлор-8-метил-N-(2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-амин



В перемешиваемый раствор 2-метилтетрагидро-4Н-пиран-4-она (2,0 г, 17,5 ммоль) в метаноле (94 мл) добавляли ацетат аммония (13,5 г, 175,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Затем в полученный раствор добавляли NaBH₄ (13,5 г, 19,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (500 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 300 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрировали объединенные органические слои в вакууме с получением 2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-амин (400 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 116 [M+H]⁺.

Стадия 2: (8R)-2-хлор-8-метил-N-(2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

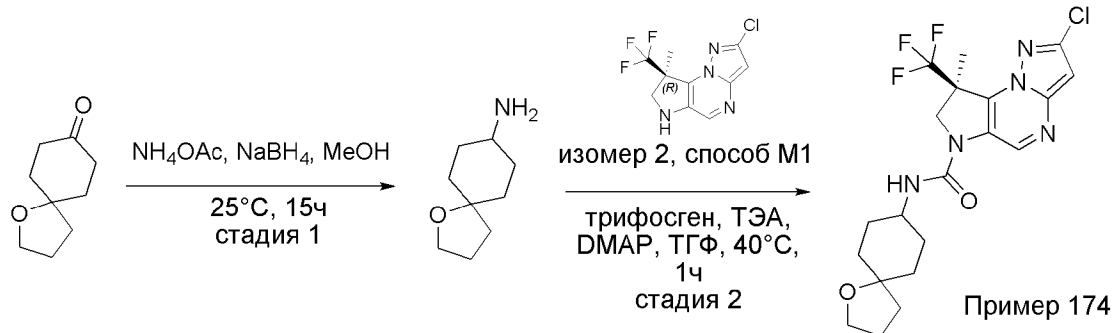


Пример 173

В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно способу **M1** (50 мг, 181,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трифосген (33 мг, 108,7 мкмоль) и ТЭА (28 мг, 271,7 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 28°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-амин (300 мг, 2,6 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (183 мг, 1,8 ммоль) и N, N-диметилпиримидин-4-амин (44 мг, 362,3 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до 25°C. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением неочищенного продукта, который подвергали очистке путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-2-хлор-8-метил-N-(2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирозоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (3 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. Stereoisomers соединения согласно **примеру 173** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

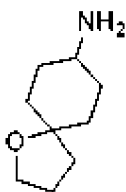
Пример 173: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,29 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (ушир., 1H), 4,56 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,86-3,87 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,05-1,22 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ V5



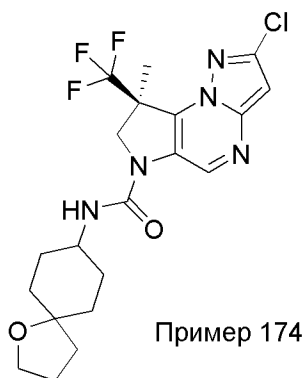
Пример 174: (R)-2-хлор-8-метил-N-(1-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 1-оксаспиро[4.5]декан-8-амин



В перемешиваемую смесь 1-оксаспиро[4.5]декан-8-она (500 мг, 3,2 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли ацетат аммония (2,50 г, 32,4 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. В смесь по частям добавляли NaBH_4 (135 мг, 3,6 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 15 часов. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и объединяли и собранные фракции, и концентрировали в вакууме с получением 1-оксаспиро[4.5]декан-8-амин (60 мг, выход 12%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 156 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

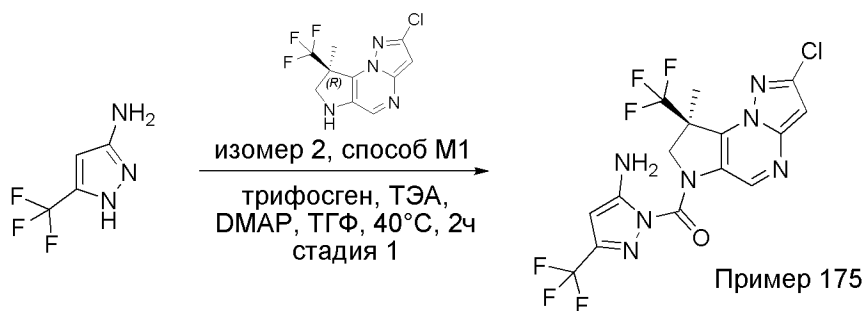
Стадия 2: (R)-2-хлор-8-метил-N-(1-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно **способу M1** (50 мг, 180,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли трифосген (32 мг, 108,4 мкмоль) и ТЭА (27 мг, 271,1 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 1-оксаспиро[4.5]декан-8-амин (28 мг, 180,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (183 мг, 1,8 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (44 мг, 361,5 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(1-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (14,9 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 174** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1**.

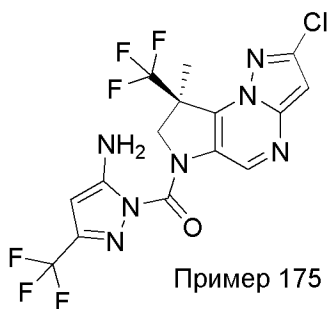
Пример 174: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,29 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,71 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,50-3,54 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,62-1,70 (m, 8H), 1,51-1,55 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ W5



Пример 175: (R)-(5-амино-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-ил)метанон

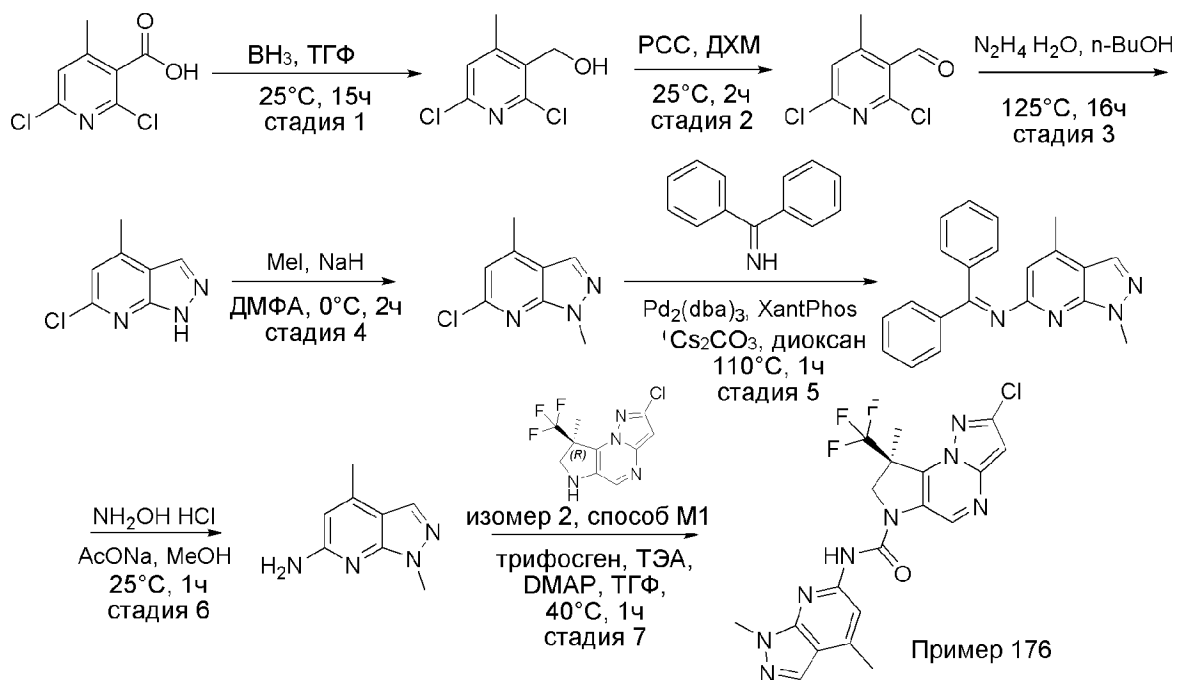
Стадия 1: (R)-(5-амино-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-ил)метанон



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно способу **M1** (183 мг, 661,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (118 мг, 397,1 мкмоль) и ТЭА (100 мг, 992,8 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-амин (100 мг, 661,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (162 мг, 1,3 ммоль) и ТЭА (670 мг, 6,6 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-5-амино-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-ил)метанона (23,4 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 175** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **M1**.

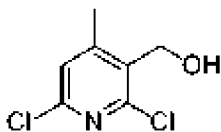
Пример 175: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,15 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,82 (ушир., 2H), 5,74 (s, 1H), 5,00 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ X5



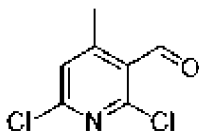
Пример 176: (R)-2-хлор-N-(1,4-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-ил)метанол



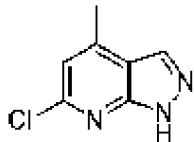
В перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-4-метилникотиновой кислоты (5,0 г, 24,3 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли боран (44,9 мл, 44,9 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 15 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюентов с получением (2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-ил)метанола (4,4 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 7,15 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,08 (ушир., 1H). ЖХ-МС: m/z 192 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2,6-дихлор-4-метилникотинальдегид

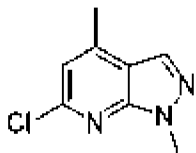


В перемешиваемый раствор (2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-ил)метанола (4,2 г, 21,9 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли РСС (14,1 г, 65,6 ммоль) и силикагель (14,0 г). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 2,6-дихлор-4-метилникотинальдегида (3,7 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 10,53 (ушир., 1H), 7,22 (s, 1H), 2,61 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 190 [M+H]⁺

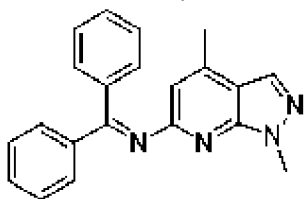
Стадия 3: 6-хлор-4-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



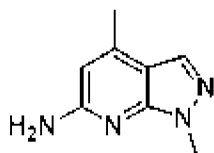
В перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-4-метилникотинальдегида (3,5 г, 18,4 ммоль) в бутан-1-оле (60 мл) добавляли гидрат гидразина (3,4 г, 55,3 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 125°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 98% дихлорметана и 2% метанола в качестве элюентов с получением 6-хлор-4-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,7 г, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,73 (ушир., 1H), 8,24 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,58 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 168 [M+H]⁺

Стадия 4: 6-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин

В перемешиваемый раствор 6-хлор-4-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (1,6 г, 9,6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) по частям добавляли NaN (572 мг, 14,3 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. По каплям добавляли йодметан (2,0 г, 14,3 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3х 500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением 6-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (1,2 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 8,20 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 182 [M+H]⁺.

Стадия 5: N-(1,4-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимин

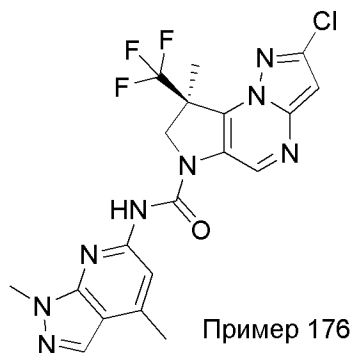
В перемешиваемый раствор 6-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (200 мг, 1,1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли дифенилметанимин (399 мг, 2,2 ммоль), Xantphos (191 мг, 330,4 мкмоль), Cs₂CO₃ (1,1 г, 3,3 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (302 мг, 330,4 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением N-(1,4-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимина (320 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 327 [M+H]⁺.

Стадия 6: 1,4-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-амин

В перемешиваемый раствор N-(1,4-диметил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимина (320 мг, 980,4 мкмоль) в метаноле (6 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (136 мг, 2,0 ммоль) и ацетат натрия (201 мг, 2,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Очищали

остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 1,4-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-амина (160 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,73 (s, 1H), 6,29 (ушир., 2H), 6,12 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 163 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

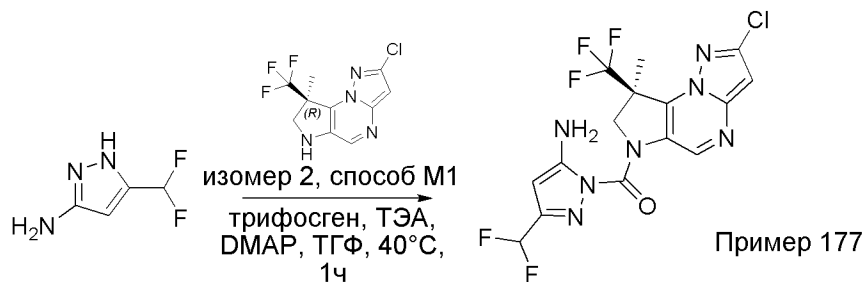
Стадия 7: (R)-2-хлор-N-(1,4-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 1,4-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-амин (50 мг, 308,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (55 мг, 185,0 мкмоль) и ТЭА (47 мг, 462,4 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (60 мг, 215,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (75 мг, 616,6 мкмоль) и ТЭА (312 мг, 3,1 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(1,4-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (30 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 176** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

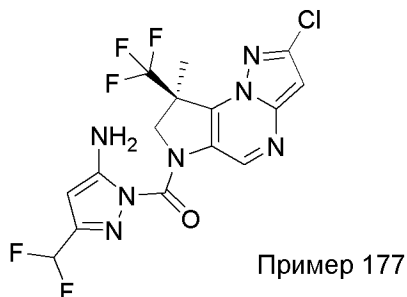
Пример 176: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,95 (ушир., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,04 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Y5



Пример 177: (R)-(3-амино-5-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-ил)метанон

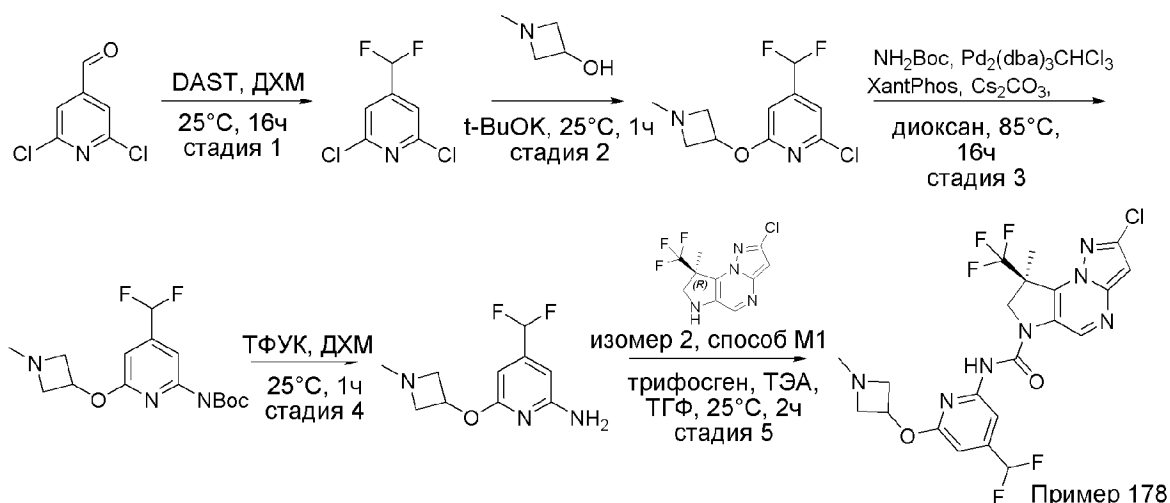
Стадия 1: (R)-(3-амино-5-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-ил)метанон



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (50 мг, 181,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (33 мг, 180,7 мкмоль) и ТЭА (28 мг, 271,7 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 5-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амин (48 мг, 362,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (183 мг, 1,8 ммоль) и N, N-диметилпиримидин-4-амин (45 мг, 362,3 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до 25°C. Гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением неочищенного продукта, который подвергали очистке путем препаративной ВЭЖХ, и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-(3-амино-5-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-ил)метанона (12,6 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 177** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

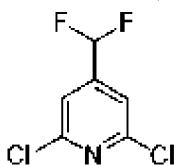
Пример 177: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,14 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,89 (t, J=56,0 Гц, 1H), 6,66 (ушир., 2H), 5,59 (s, 1H), 5,00 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,52 (d, J=12,8 Гц, 1H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 436 [M+H]⁺.

Способ Z5



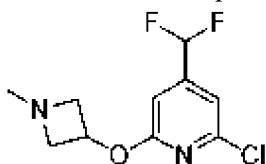
Пример 178: (*R*)-2-хлор-N-(4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2,6-дихлор-4-(дифторметил)пиридин



В перемешиваемый раствор 2,6-дихлорпиридин-4-карбальдегида (10 г, 56,8 ммоль) в дихлорметане (500 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли DAST (27,5 г, 170,4 ммоль). Нагревали полученную смесь до 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (500 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3x 500 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением 2,6-дихлор-4-(дифторметил)пиридина (10 г, выход 86%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 198 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

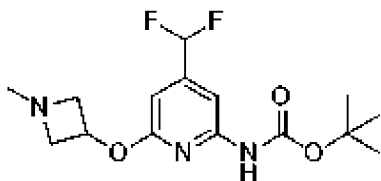
Стадия 2: 2-хлор-4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин



В перемешиваемый раствор 1-метилазетидин-3-ола (3,7 г, 42,1 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 2,6-дихлор-4-(дифторметил)пиридин (10 г, 50,5 ммоль) и трет-бутоксид калия (9,5 г, 84,2 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (500 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3x 500 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (500 мл),

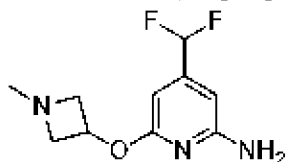
сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюентов с получением 2-хлор-4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридина (9,9 г, выход 73%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 249 $[M+H]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-(4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамат



В перемешиваемый раствор 2-хлор-4-(дифторметил)-6-(1-метилазетидин-3-ил)оксипиридина (560 мг, 2,2 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (1,1 г, 9,0 ммоль), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (233 мг, 225,2 мкмоль), Xantphos (260 мг, 450,4 мкмоль) и K_2CO_3 (1,5 г, 4,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 85°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Гасили реакцию водой (100 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюентов с получением трет-бутил-(4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамата (185 мг, выход 24%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 330 $[M+H]^+$.

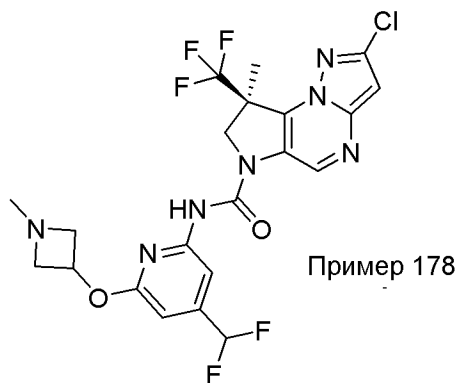
Стадия 4: 4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-амин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамата (1,3 г, 3,9 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли ТФУК (6 мл). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюентов с получением 4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-амина (500 мг, выход 47%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 230 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (R)-2-хлор-N-(4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-

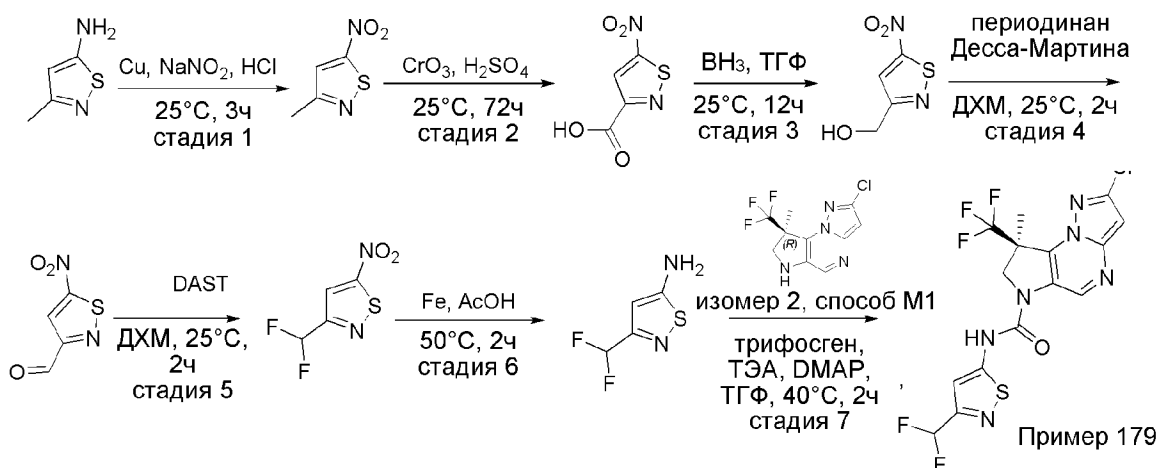
е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2** согласно **способу M1** (80 мг, 290,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (52 мг, 174,5 мкмоль) и N, N-диэтилэтанами́н (88 мг, 872,5 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 4-(дифторметил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиримидин-2-амин (100 мг, 436,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3х 50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением 100 мг неочищенного продукта. Очищали полученный неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением соединения согласно **примеру 178** (28 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 178** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно **способу M1**.

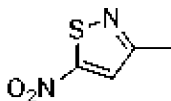
Пример 178: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8,65 (ушир., 1H), 7,02 (s, 1H), 6,68 (t, $J=52,0$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,26-5,29 (m, 2H), 4,32 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,07-4,15 (m, 2H), 3,66-3,84 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,86 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ А6



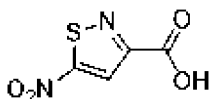
Пример 179: (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)изотиазол-5-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-метил-5-нитроизотиазол



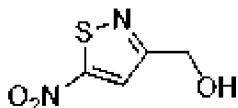
В перемешиваемую смесь меди (16,7 г, 262,8 ммоль) в воде (150 мл) добавляли нитрит натрия (18,1 г, 262,8 ммоль) и HCl (0,3 мл, 12 М). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 20 минут. Затем по каплям добавляли 3-метилизотиазол-5-амин (10 г, 87,6 ммоль) в воде (100 мл) и HCl (10,9 мл, 12 М) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Экстрагировали фильтрат этилацетатом (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 3-метил-5-нитроизотиазола (3,4 г, выход 27%) в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,11 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

Стадия 2: 5-нитроизотиазол-3-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор 3-метил-5-нитроизотиазола (2,4 г, 16,6 ммоль) в серной кислоте (30 мл) по частям добавляли оксид хрома (VI) (5,0 г, 49,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 72 часов. Гасили реакцию ледяной водой (200 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюентов с получением 5-нитроизотиазол-3-карбоновой кислоты (550 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 175 [M+H]⁺.

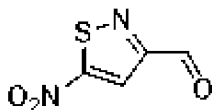
Стадия 3: (5-нитроизотиазол-3-ил)метанол



В перемешиваемый раствор 5-нитроизотиазол-3-карбоновой кислоты (550 мг, 3,2 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли боран (4,7 мл, 4,7 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 12 часов. Гасили реакцию метанолом (5 мл) при 0°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве

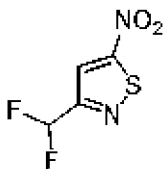
элюентов с получением (5-нитроизотиазол-3-ил)метанола (280 мг, выход 55%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,09 (s, 1H), 5,75 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=6,3$ Гц, 2H).

Стадия 4: 5-нитроизотиазол-3-карбальдегид



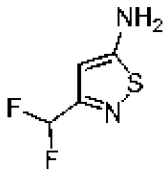
В перемешиваемый раствор (5-нитроизотиазол-3-ил)метанола (300 мг, 1,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по частям добавляли периодинан Десса-Мартина (953 мг, 2,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 5-нитроизотиазол-3-карбальдегида (160 мг, выход 54%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 157 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия 5: 3-(дифторметил)-5-нитроизотиазол



В перемешиваемый раствор 5-нитроизотиазол-3-карбальдегида (300 мг, 1,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли DAST (917 мг, 5,7 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 3-(дифторметил)-5-нитроизотиазола (200 мг, выход 58%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,54 (s, 1H), 7,16 (t, $J=53,7$ Гц, 1H).

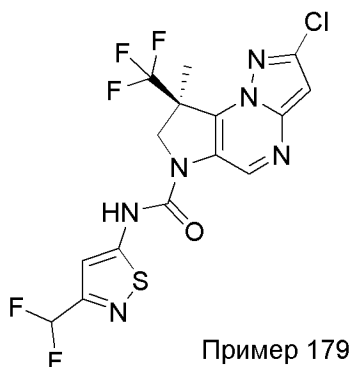
Стадия 6: 3-(дифторметил)изотиазол-5-амин



В перемешиваемую смесь 3-(дифторметил)-5-нитроизотиазола (200 мг, 1,1 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли Fe (186 мг, 3,3 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 2 часов. Разбавляли смесь этилацетатом (10 мл) и гасили реакцию в полученной смеси 30% раствором гидроксида аммония (20 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной

хроматографии на силикагеле с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюентов с получением 3-(дифторметил)изотиазол-5-амина (60 мг, выход 36%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 6,99 (s, 2H), 6,72 (t, $J=54,6$ Гц, 1H), 6,31 (s, 1H). ЖХ-МС: m/z 151 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

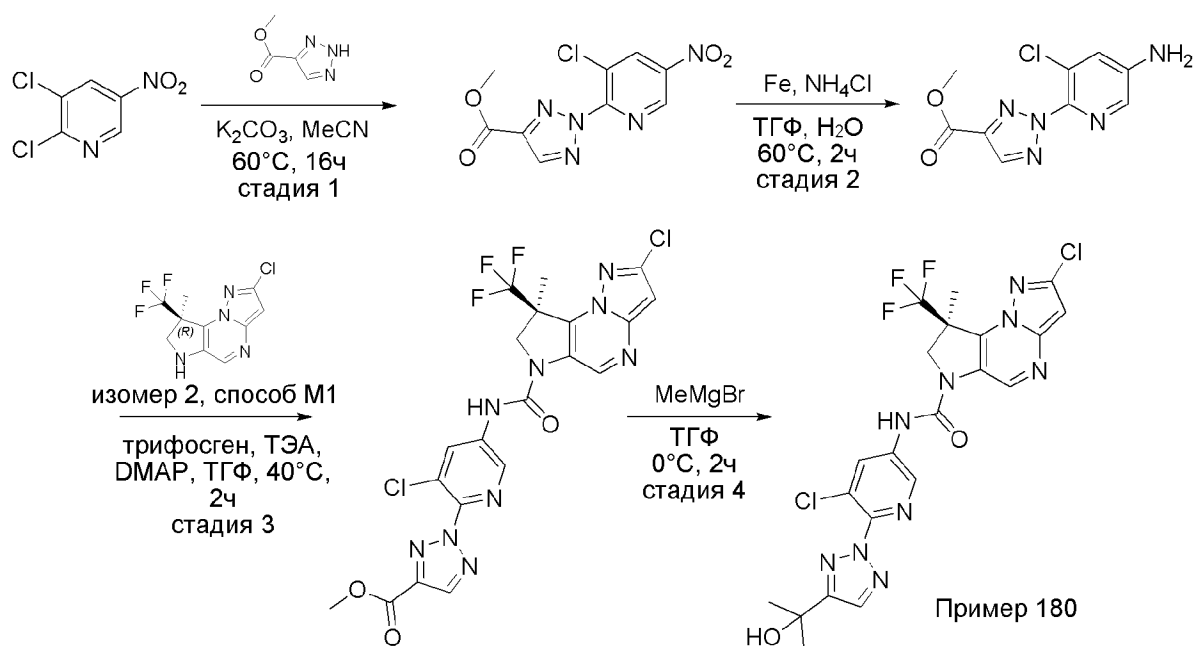
Стадия 7: (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)изотиазол-5-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу M1** (74 мг, 266,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (40 мг, 133,2 мкмоль) и ТЭА (40 мг, 399,6 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 3-(дифторметил)изотиазол-5-амина (40 мг, 266,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (65 мг, 532,8 мкмоль) и ТЭА (270 мг, 2,7 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(3-(дифторметил)изотиазол-5-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (30 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 179** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу M1**.

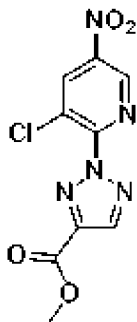
Пример 179: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 11,34 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (t, $J=54,6$ Гц, 1H), 4,75 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ В6



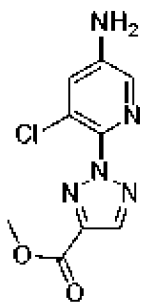
Пример 180: *(R)*-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: метил-2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



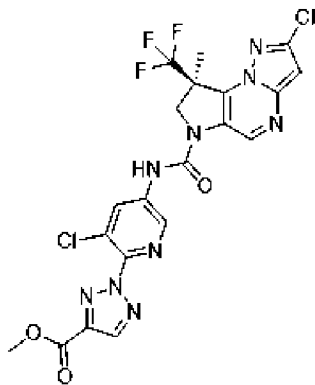
В перемешиваемый раствор 2,3-дихлор-5-нитропиридина (5 г, 25,9 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли карбонат калия (9,8 г, 70,7 ммоль) и метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (3,0 г, 23,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 16 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением метил-2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (4,8 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 284 $[M+H]^+$.

Стадия 2: метил-2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



В перемешиваемый раствор метил-2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (3 г, 10,1 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и воде (10 мл) добавляли Fe (2,8 г, 50,2 ммоль) и NH₄Cl (2,7 г, 50,2 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C отфильтровывали твердое вещество. Экстрагировали фильтрат этилацетатом (3×20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением метил-2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1,1 г, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 254 [M+H]⁺.

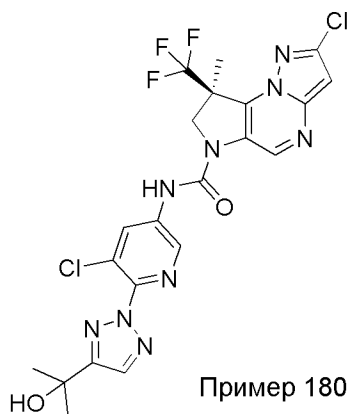
Стадия 3: метил-(R)-2-(3-хлор-5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



В перемешиваемый раствор метил-2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (55 мг, 216,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (80 мг, 271,1 мкмоль) и ТЭА (28 мг, 271,1 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (50 мг, 180,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (44 мг, 361,5 мкмоль) и ТЭА (183 мг, 1,8 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (15 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×15 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10%

метанола в качестве элюентов с получением метил-(R)-2-(3-хлор-5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (70 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 556 $[M+H]^+$.

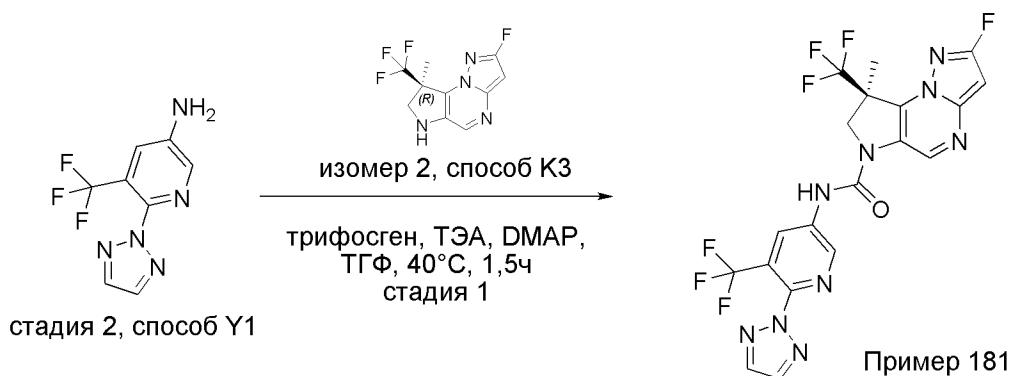
Стадия 4: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В смесь метил-(R)-2-(3-хлор-5-(2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (30 мг, 53,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (43,1 мкл, 129,3 мкмоль, 3 М в ТГФ) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3х 5 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (1,7 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 180** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

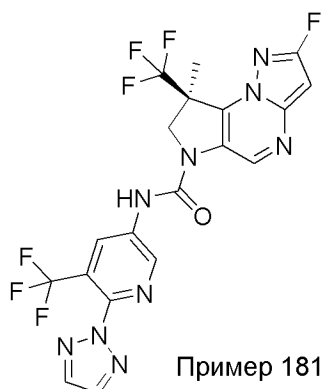
Пример 180: 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 9,68 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,75 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,85 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 556 $[M+H]^+$.

Способ С6



Пример 181: (R)-N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

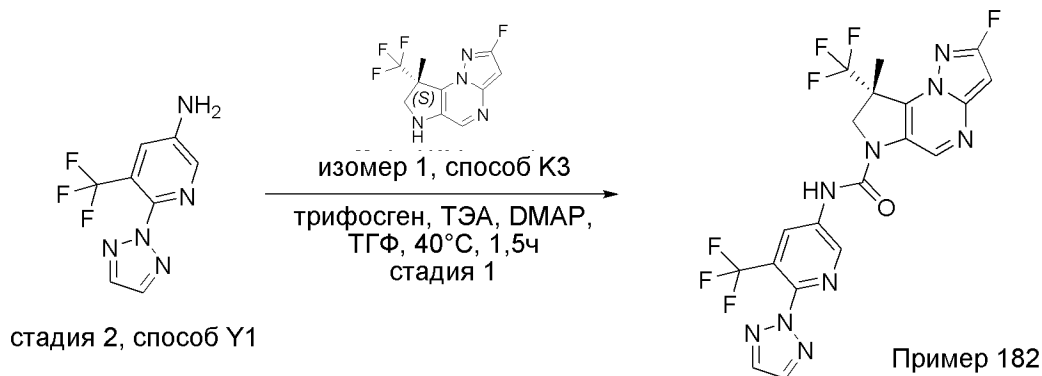
Стадия 1: (R)-N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа Y1**; 26 мг, 115,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (21 мг, 69,2 мкмоль) и ТЭА (23 мг, 226,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор (R)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (**изомер 2 согласно способу K3**; 30 мг, 115,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (21 мг, 173,0 мкмоль) и ТЭА (57 мг, 567,3 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1,5 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксиамида (31,7 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

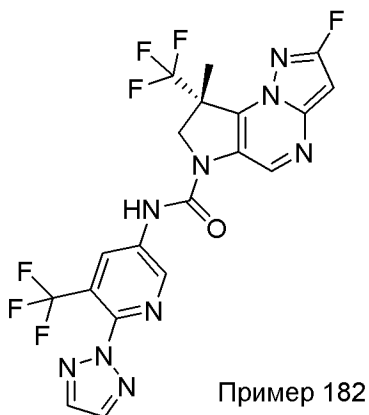
Пример 181: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 9,40 (s, 1H), 8,71-8,74 (m, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,36 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,05 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ D6



Пример 182: (S)-N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (S)-N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

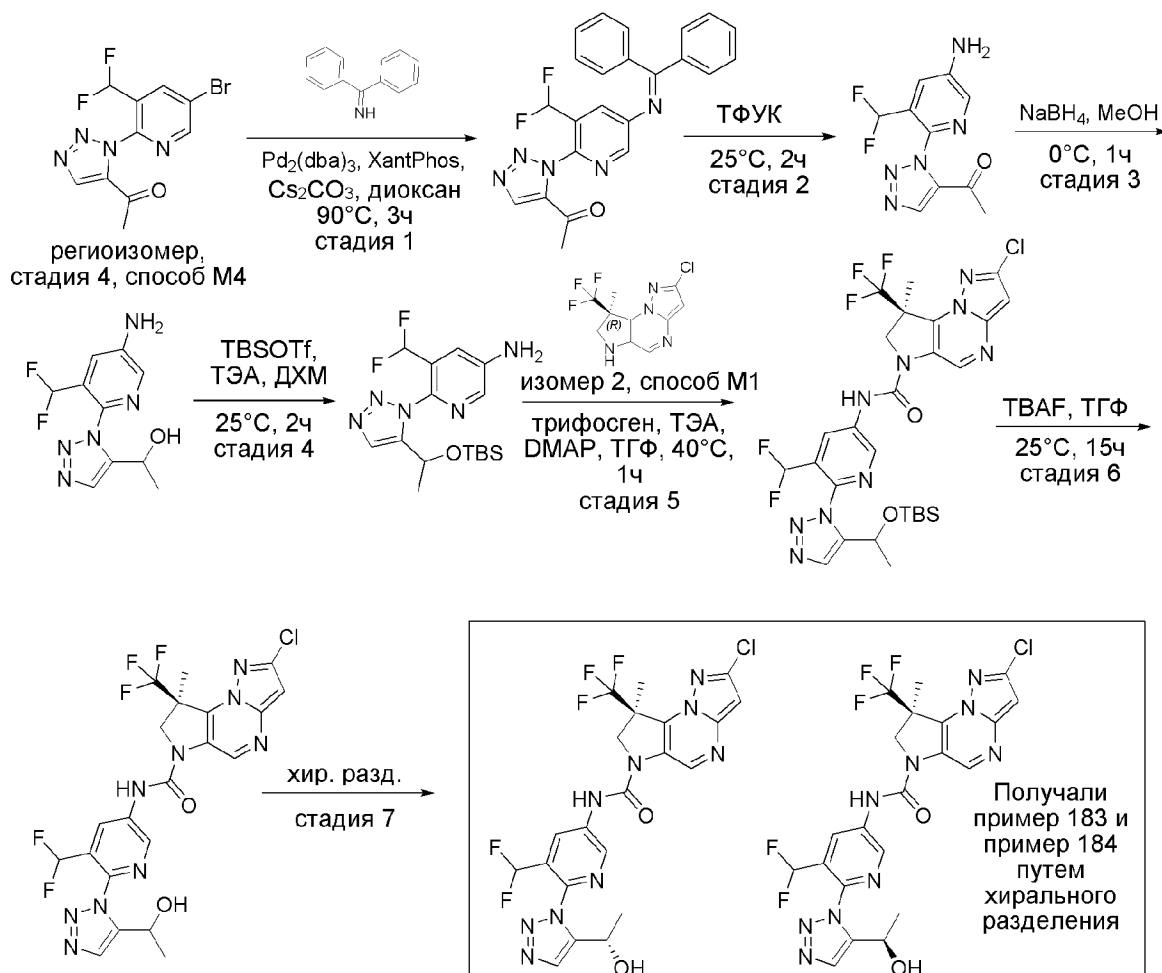


В перемешиваемый раствор 6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (стадия 2 **способа Y1**; 26 мг, 115,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (21 мг, 69,2 мкмоль) и ТЭА (23 мг, 226,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор (S)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (**изомер 1 согласно способу K3**; 30 мг, 115,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (21 мг, 173,0 мкмоль) и ТЭА (57 мг, 567,3 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1,5 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (S)-N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-

(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (32,3 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества.

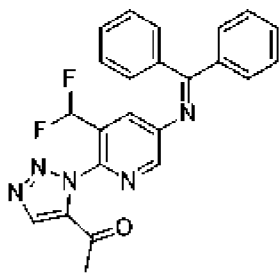
Пример 182: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ : 9,40 (s, 1H), 8,69-8,73 (m, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,36 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,04 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Е6



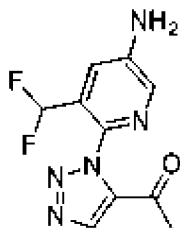
Примеры 183 и 184: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(5-((R)-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(5-((S)-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

Стадия 1: 1-(1-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-он



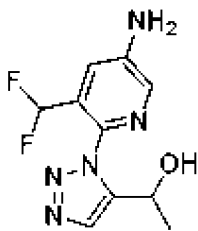
В перемешиваемый раствор 1-(1-(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-она (региоизомер соединения, полученного на стадии 4 **способа М4**; 1,8 г, 5,7 ммоль) и дифенилметанимина (1,1 г, 6,2 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (259 мг, 283,8 мкмоль), Cs_2CO_3 (4,6 г, 14,1 ммоль) и XantPhos (246 мг, 425,0 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 3 часов. После охлаждения до 25°C фильтровали реакционную смесь. Промывали осадок на фильтре этилацетатом (10 мл). Выливали фильтрат в воду (50 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 80 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(1-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметилен)амино)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-она (850 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 1-(1-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-он



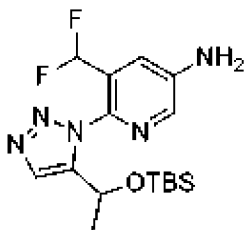
Перемешивали раствор 1-(1-(3-(дифторметил)-5-((дифенилметилен)амино)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-она (700 мг, 1,7 ммоль) в ТФУК (20 мл) при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(1-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-она (260 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 1-(1-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-ол



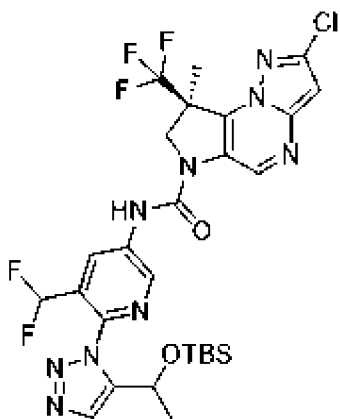
В перемешиваемую смесь 1-(1-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-она (165 мг, 651,6 мкмоль) в метаноле (30 мл) добавляли NaBH_4 (30 мг, 782,0 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 30% петролейного эфира и 70% этилацетата в качестве элюентов с получением 1-(1-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-ола (140 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,28 (s, 1H), 7,98 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,12 (t, $J=53,4$ Гц, 1H), 6,12 (ушир., 2H), 5,34 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,85-4,93 (m, 1H), 1,45 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин



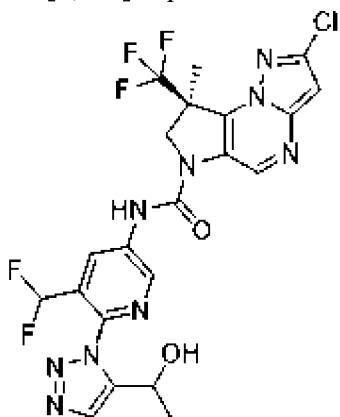
В перемешиваемый раствор 1-(1-(5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этан-1-ола (140 мг, 548,5 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (290 мг, 1,1 ммоль) и ТЭА (167 мг, 1,7 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением 6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин (170 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,29 (s, 1H), 7,98 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,10 (t, $J=54,6$ Гц, 1H), 6,13 (ушир., 2H), 5,09 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,49 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: (8R)-N-(6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин (90 мг, 243,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли ТЭА (37 мг, 365,4 мкмоль) и трифосген (43 мг, 146,2 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (47 мг, 170,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (60 мг, 487,2 мкмоль) и ТЭА (246 мг, 2,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюентов с получением (8R)-N-(6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (150 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 672 [M+H]⁺.

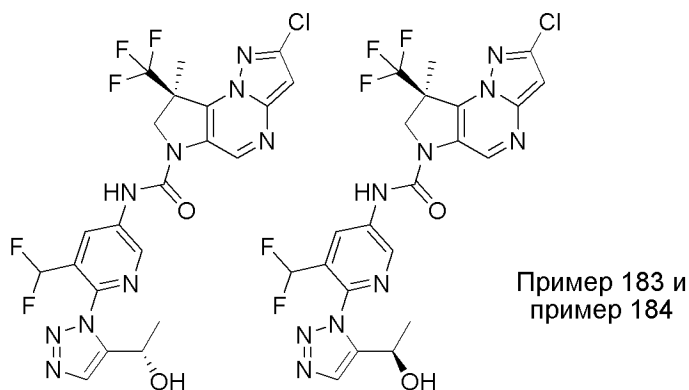
Стадия 6: (8R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(5-(1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (8R)-N-(6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (150 мг, 223,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 мл, 1 М в тетрагидрофуране) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 15 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем

препаративной ТСХ с использованием 93% дихлорметана и 7% метанола в качестве элюентов с получением (8R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(5-(1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (60 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,67 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,96 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,44 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,89-4,96 (m, 1H), 4,85 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,48 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: Разделение энантиомеров с получением (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(5-((R)-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(5-((S)-1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



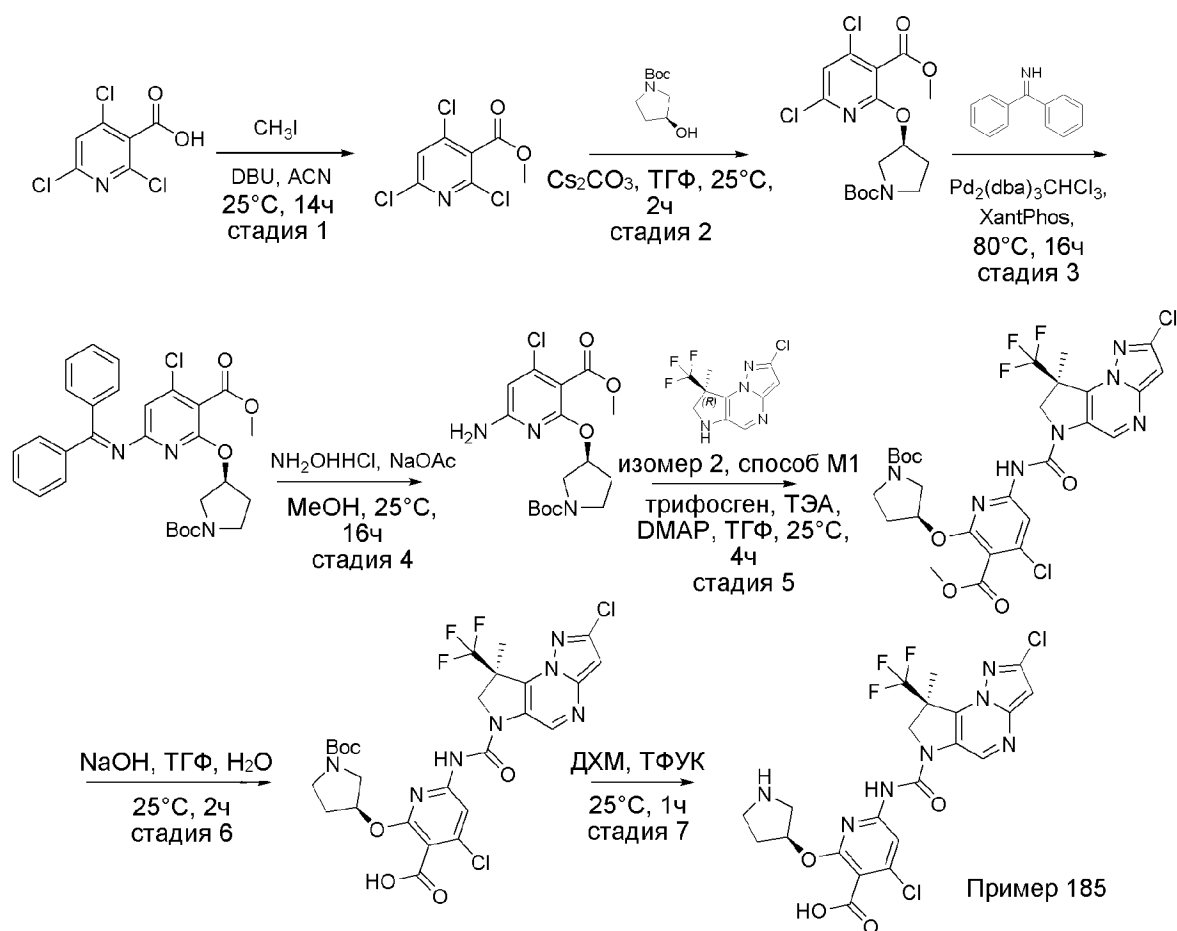
Подвергали (8R)-2-хлор-N-(5-(дифторметил)-6-(5-(1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (50 мг, 89,6 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IA, 3×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH_3 -MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 40 мл/мин; градиент: от 15% В до 15% В в течение 28 минут; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин): 19,3; RT2 (мин): 23,7; растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; объем пробы: 0,5 мл; число циклов: 5. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 183** (9,1 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 184** (13,2 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. Соответствующие стереоизомеры соединений согласно **примерам 183 и 184** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**. Соединения согласно примерам 183 и 184 представляют собой диастереомеры, причем стереоцентр, присоединенный к трифторметилу, имеет абсолютную конфигурацию, и стереоцентр при карбиноле имеет относительную конфигурацию (т.е. стереоцентр при карбиноле в одном

из соединений согласно примерам 183 и 184 имеет (S)-конфигурацию, и стереоцентр при карбиноле в другом из соединений согласно примерам 183 и 184 имеет (R)-конфигурацию).

Пример 183: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,98 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,46 (t, $J=54,4$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,44 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,87 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,49 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

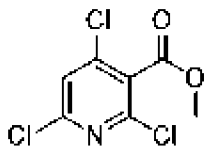
Пример 184: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,67 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,97 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 (t, $J=54,0$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,40 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 4,85 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,47 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ F6



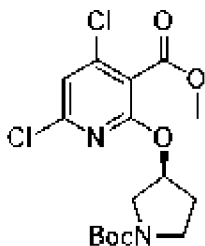
Пример 185: 4-хлор-6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамидо)-2-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)никотиновая кислота

Стадия 1: метил-2,4,6-трихлорникотинат



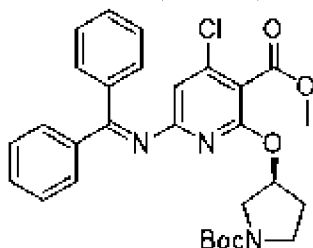
В перемешиваемую смесь 2,4,6-трихлорникотиновой кислоты (20 г, 88,3 ммоль) в ацетонитриле (400 мл) добавляли йодметан (62,6 г, 441,6 ммоль) и DBU (40,3 г, 291,8 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 14 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (800 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 1000 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением метил-2,4,6-трихлорникотината (18,6 г, выход 84%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 240 $[M+H]^+$.

Стадия 2: метил-(S)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4,6-дихлорникотинат



В перемешиваемую смесь трет-бутил-(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (7 г, 37,4 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли метил-2,4,6-трихлорникотинат (9 г, 37,4 ммоль) и карбонат цезия (24,4 г, 74,8 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюентов с получением метил-(S)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4,6-дихлорникотината (3,9 г, выход 26%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 391 $[M+H]^+$.

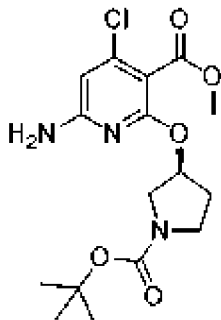
Стадия 3: метил-(S)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлор-6-((дифенилметил)амино)никотинат



В перемешиваемый раствор метил-(S)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4,6-дихлорникотината (3,9 г, 9,9 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли дифенилметанимин (2,7 г, 14,9 ммоль), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (1,0 г, 996,8 мкмоль), XantPhos (1,1 г, 1,9 ммоль) и Cs_2CO_3 (6,5 г, 19,9 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (200 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке

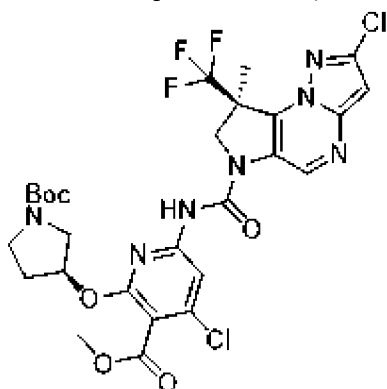
путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением метил-(S)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлор-6-((дифенилметилен)-амино)никотината (3 г, выход 13%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 536 $[M+H]^+$.

Стадия 4: метил-(S)-6-амино-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлорникотинат



В перемешиваемый раствор метил-(S)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлор-6-((дифенилметилен)амино)никотината (3 г, 5,6 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (583 мг, 8,4 ммоль) и ацетат натрия (918 мг, 11,1 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (200 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата с получением метил-(S)-6-амино-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлорникотината (1 г, выход 44%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 372 $[M+H]^+$.

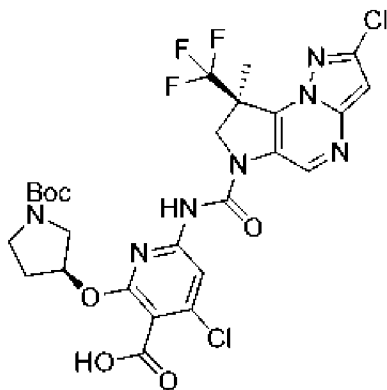
Стадия 5: метил-2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлор-6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамидо)никотинат



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (49 мг, 179,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (31 мг, 107,5 мкмоль) и ТЭА (54 мг, 537,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор метил-(S)-6-амино-2-((1-(трет-

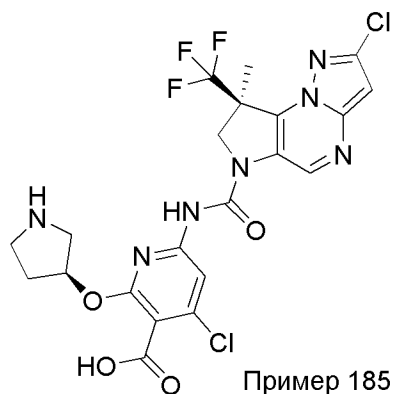
бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлорникотината (100 мг, 268,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (43 мг, 358,6 мкмоль) и ТЭА (108 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением метил-2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлор-6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида)никотината (100 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 674 [M+H]⁺.

Стадия 6: 2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлор-6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида)никотиновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлор-6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида)никотината (50 мг, 74 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли гидроксид натрия (6 мг, 148,27 мкмоль) и воду (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Доводили pH до 3 при помощи HCl (1 M). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Концентрировали реакционную смесь с получением 2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлор-6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида)никотиновой кислоты (30 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 660 [M+H]⁺.

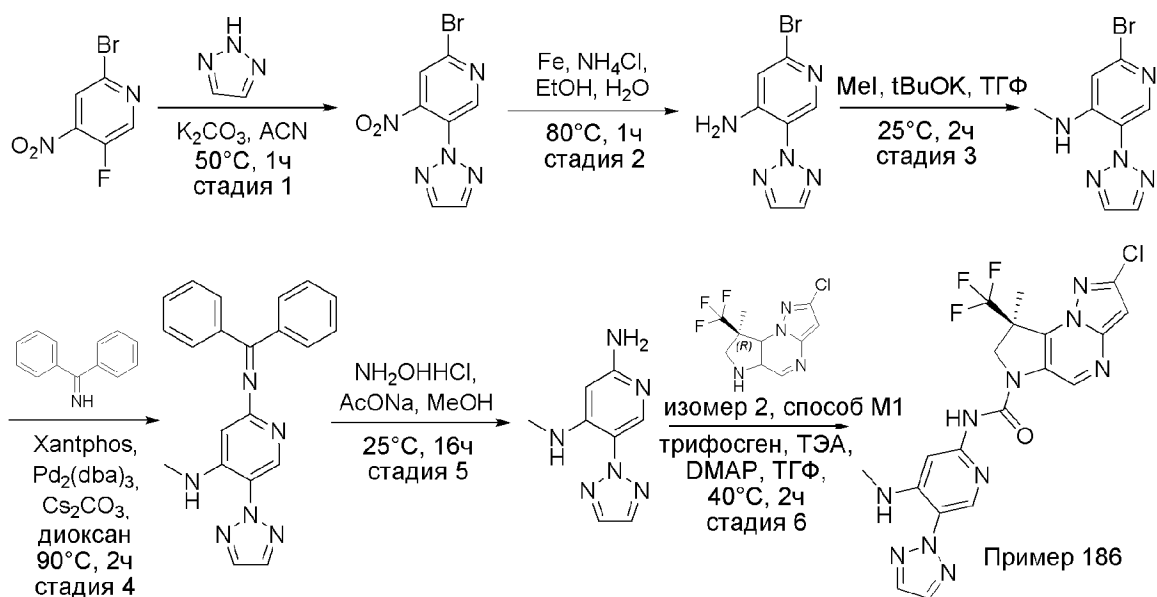
Стадия 7: 4-хлор-6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида)-2-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)никотиновая кислота



В перемешиваемую смесь 2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-4-хлор-6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиридин-6-карбоксамида)никотиновой кислоты (30 мг, 45 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли ТФУК (0,4 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 4-хлор-6-((R)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиридин-6-карбоксамида)-2-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)никотиновой кислоты (4,4 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 185** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу **М1**.

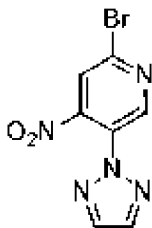
Пример 185: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 14,88 (ушир., 1H), 9,38 (s, 1H), 7,95 (ушир., 2H), 7,01 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,41-5,43 (m, 1H), 4,53 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,15-2,16 (m, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ G6



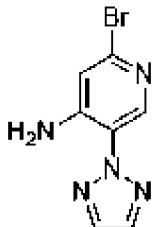
Пример 186: (R)-2-хлор-8-метил-N-(4-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-бром-4-нитро-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин



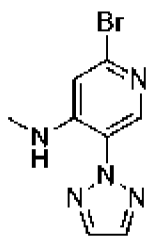
В перемешиваемый раствор 2-бром-5-фтор-4-нитропиридина (2,80 г, 12,6 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 2H-1,2,3-триазол (875 мг, 12,6 ммоль) и K_2CO_3 (3,50 г, 25,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 1 часа. После охлаждения до 25°C гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением 2-бром-4-нитро-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (1,20 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 9,14 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,81 (s, 1H). ЖХ-МС: m/z 270 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2-бром-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-4-амин



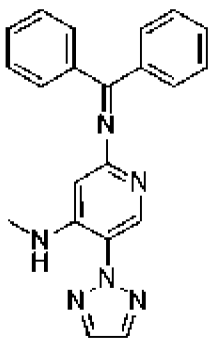
В перемешиваемый раствор 2-бром-4-нитро-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (1,20 г, 4,4 ммоль) в этаноле (60 мл) и воде (20 мл) добавляли Fe (740 мг, 13,2 ммоль) и NH_4Cl (1,17 г, 22,0 ммоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до 25°C отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме для удаления этанола. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением 2-бром-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-4-амина (880 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ : 8,56 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,05 (s, 1H). ЖХ-МС: m/z 240 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-бром-N-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-4-амин



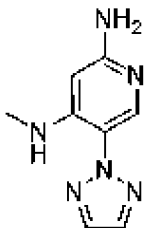
В перемешиваемый раствор 2-бром-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-4-амина (880 мг, 3,6 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли йодметан (484 мг, 3,4 ммоль) и трет-бутоксид калия (822 мг, 7,2 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции с получением 2-бром-N-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-4-амина (520 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 8,76 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 6,83 (ушир., 1H), 2,97 (d, $J=5,2$ Гц, 3H), 0,07 (s, 1H). ЖХ-МС: m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 2-((дифенилметилден)амино)-N-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-4-амин



В перемешиваемый раствор 2-бром-N-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-4-амина (520 мг, 2,0 ммоль) и дифенилметанимина (370 мг, 2,0 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли XantPhos (355 мг, 613,9 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (235 мг, 409,3 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,00 г, 6,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением 2-((дифенилметилден)амино)-N-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-4-амина (160 мг, выход 22%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

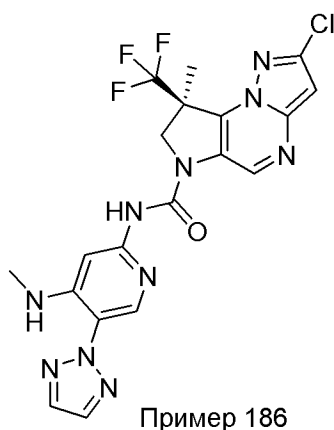
Стадия 5: N⁴-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2,4-диамин



В перемешиваемый раствор 2-((дифенилметилден)амино)-N-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-4-амина (160 мг, 451,4 мкмоль) в метаноле (10 мл) добавляли

гидрохлорид гидроксилamina (62 мг, 892,2 мкмоль) и ацетат натрия (92 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением N⁴-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2,4-диамина (80 мг, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,41 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 2,74 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 191 [M+H]⁺.

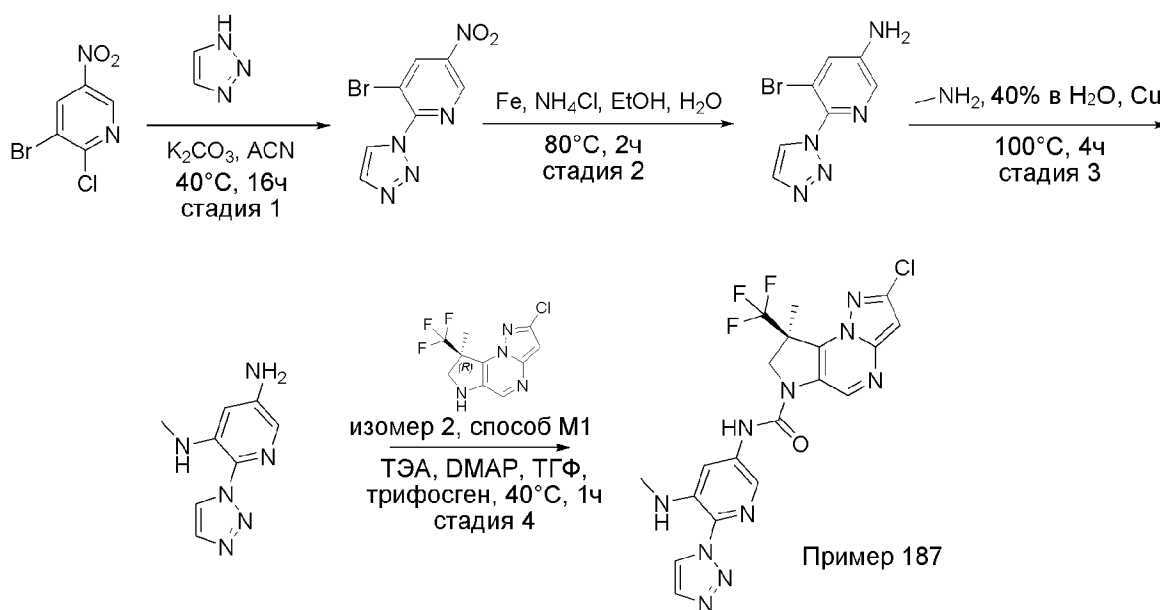
Стадия 6: (R)-2-хлор-8-метил-N-(4-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор **изомера 2 согласно способу М1** (40 мг, 144,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (25 мг, 86,7 мкмоль) и ТЭА (22 мг, 216 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор N⁴-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2,4-диамина (27 мг, 144,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (146 мг, 1,4 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (35 мг, 289 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(4-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (10,7 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 186** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

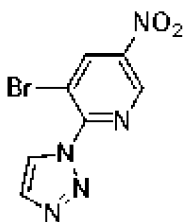
Пример 186: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,85 (ушир., 1H), 9,35 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 4,98 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,24 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,94 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 493 [M+H]⁺.

Способ Н6



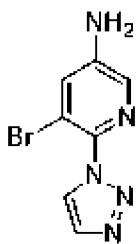
Пример 187: (*R*)-2-хлор-8-метил-N-(5-(метиламино)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-бром-5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин



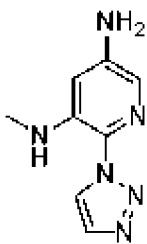
В перемешиваемый раствор 3-бром-2-хлор-5-нитропиридина (10,0 г, 42,4 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли 2H-1,2,3-триазол (3,2 г, 46,6 ммоль) и K_2CO_3 (11,7 г, 84,7 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Фильтровали реакционную смесь и промывали собранное твердое вещество этилацетатом (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением 3-бром-5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридина (2,0 г, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 270 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 5-бром-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амин



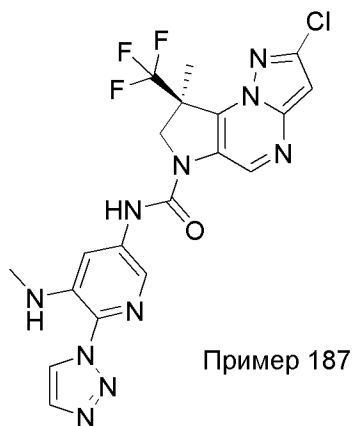
В раствор 3-бром-5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридина (1,0 г, 3,7 ммоль) в этаноле (45 мл) и воде (15 мл) добавляли Fe (1,0 г, 18,6 ммоль), NH_4Cl (0,8 г, 14,8 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме для удаления этанола. Разбавляли полученный раствор водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 5-бром-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амина (0,8 г, выход 89%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: N³-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3,5-диамин



В перемешиваемый раствор 5-(дифторметил)-1H-пиразол-3-амина (500 мг, 3,3 ммоль) в метиламине (4 мл, 40% в воде) добавляли медь (8 мг, 0,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 4 часов. Охлаждали смесь до 25°C . Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюента с получением N³-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3,5-диамина (280 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

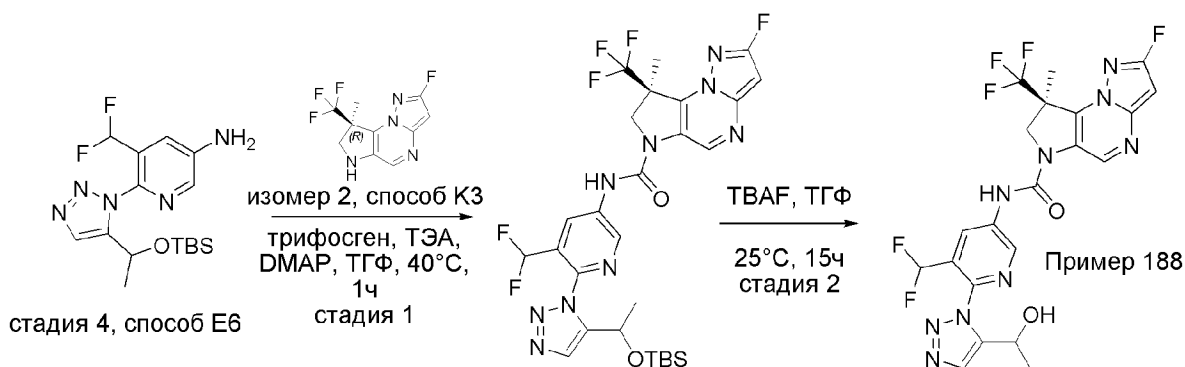
Стадия 4: (R)-2-хлор-8-метил-N-(5-(метиламино)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор N³-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3,5-диамина (42 мг, 217 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (32 мг, 108 мкмоль) и ТЭА (22 мг, 217,4 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (48 мг, 173 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (220 мг, 2,2 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (53 мг, 434 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением неочищенного продукта. Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(5-(метиламино)-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (23 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 187** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

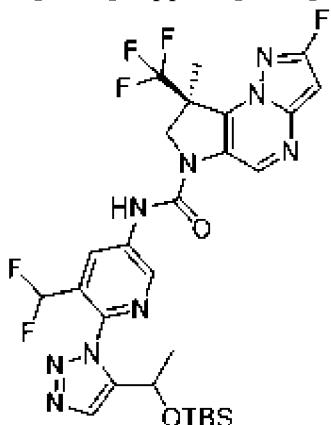
Пример 187: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,37 (s, 1H), 9,26 (ушир., 1H), 8,70 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,76 (ушир., 1H), 4,86 (d, J=11,2 Гц, 1H), 4,28 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,88 (d, J=4,0 Гц, 3H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 493 [M+H]⁺.

Способ I6



Пример 188: (8R)-N-(5-(дифторметил)-6-(5-(1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

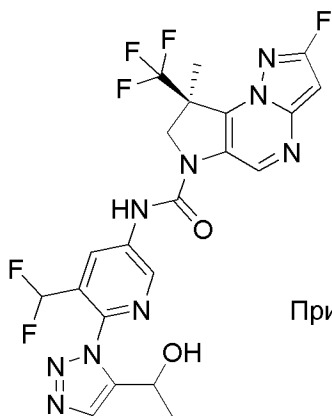
Стадия 1: (8R)-N-(6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин (получали аналогично стадии 8 **способа M4**; 30 мг, 81,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли ТЭА (12 мг, 121,8 мкмоль) и трифосген (14 мг, 48,7 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор (R)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (**изомер 2 согласно способу K3**; 15 мг, 57,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (20 мг, 162,4 мкмоль) и ТЭА (82 мг, 800 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петroleйного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением (8R)-N-(6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (25 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-

МС: m/z 656 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (8R)-N-(5-(дифторметил)-6-(5-(1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



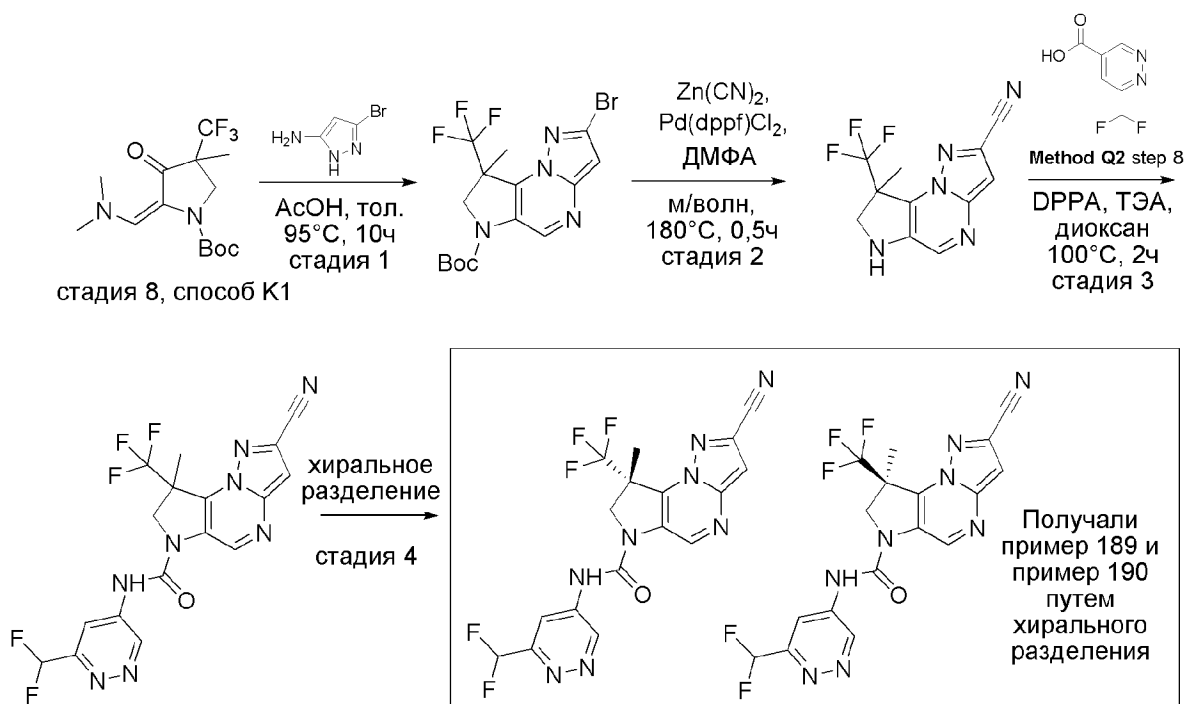
Пример 188

В перемешиваемый раствор (8R)-N-(6-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (25 мг, 38,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 мл, 1 М в тетрагидрофуране) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 15 часов. Удаляли растворитель в вакууме. Концентрировали смесь в вакууме. Подвергли остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-N-(5-(дифторметил)-6-(5-(1-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (16,8 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. Соответствующие стереоизомеры соединения согласно **примеру 188**, если рассматривать хиральный центр, присоединенный к трифторметильной группе, можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу КЗ**.

Пример 188: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,67 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,98 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,45 (t, $J=54,0$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,43 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,85 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,49 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 542 $[M+H]^+$.

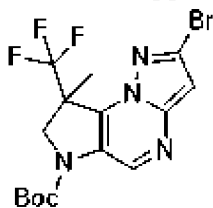
Способ J6

Способ J6



Примеры 189 и 190: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-2-циано-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-2-циано-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

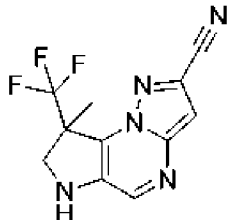
Стадия 1: трет-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор 3-бром-1H-пиразол-5-амин (280 мг, 1,7 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл) и трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)-метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (стадия 8 **способа K1**; 557 мг, 1,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 10 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-2-

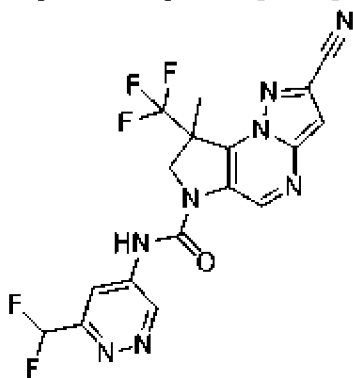
бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (420 мг, выход 57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 421 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-карбонитрил



В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-бром-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (200 мг, 474,8 мкмоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (112 мг, 949,6 мкмоль) и $PdCl_2(dppf)$ (52 мг, 71,2 мкмоль) в атмосфере азота. Облучали конечную реакционную смесь микроволновым излучением при 180°C в течение 0,5 часа. После охлаждения до 25°C отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюента с получением 8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-карбонитрила (100 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 268 $[M+H]^+$.

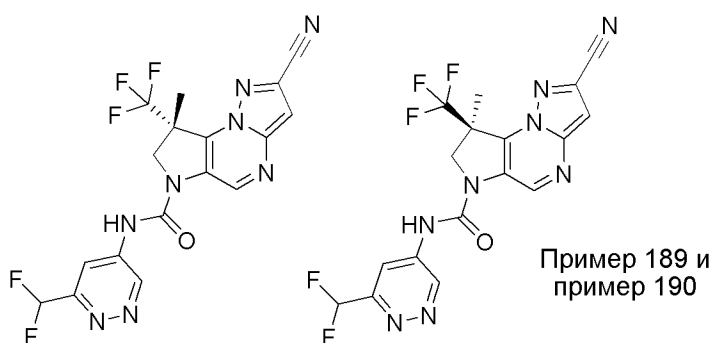
Стадия 3: 2-циано-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-2-карбонитрила (50 мг, 187,1 мкмоль) и 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (стадия 8 **способа Q2**; 33 мг, 187,1 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли DPPA (55 мг, 224,5 мкмоль) и ТЭА (95 мг, 935,6 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и

лиофилизировали собранные фракции с получением 2-циано-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (15 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,99 (s, 1H), 9,51 (s, 2H), 8,21 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25 (t, $J=54,4$ Гц, 1H), 4,91 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,99 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Разделение энантиомеров с получением (S)-2-циано-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-циано-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

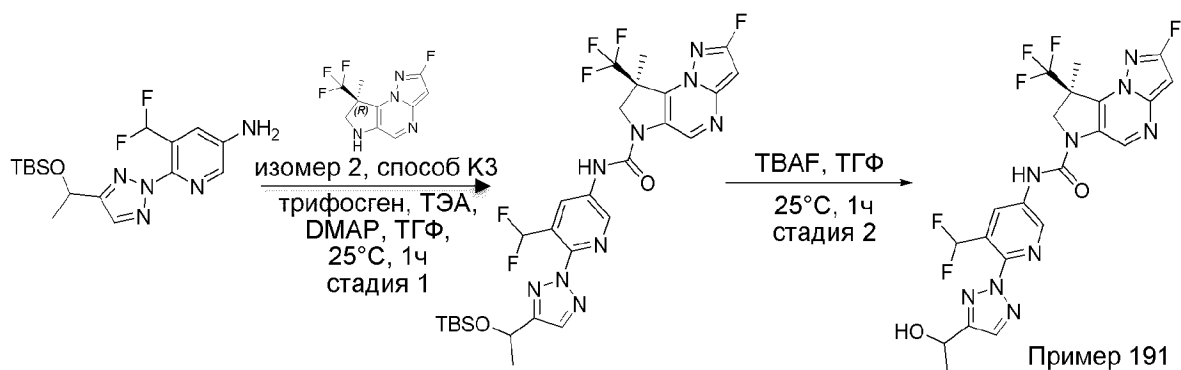


Подвергали 2-циано-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (15 мг, 34,2 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: Lux 5um Cellulose-2, 2,12*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH_3 -MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 40 В до 40 В в течение 25 минут; 254/220 нм; RT1: 13,242; RT2: 19,844; объем пробы: 1 мл; число циклов: 2. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 189** (6,7 мг, выход 44%) в виде светло-желтого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 190** (6,4 мг, выход 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. Соединения согласно примерам 189 и 190 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 189: ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ : 9,57 (s, 1H), 9,48 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,96 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,06 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

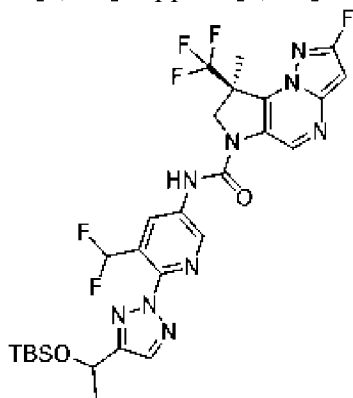
Пример 190: ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ : 9,57 (s, 1H), 9,49 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,97 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,06 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ К6



Пример 191: (8R)-N-(5-(дифторметил)-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

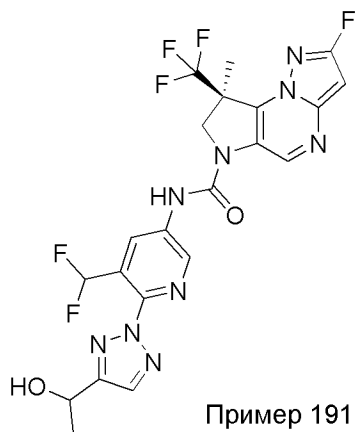
Стадия 1: (8R)-N-(6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь 6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-амин (40 мг, 108,2 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (19 мг, 64,96 мкмоль) и ТЭА (16 мг, 162,4 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор (R)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (20 мг, 75,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (109 мг, 1,1 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (26 мг, 216,5 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением (8R)-N-(6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (15 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 656 [M+H]⁺.

Стадия 2: (8R)-N-(5-(дифторметил)-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-

ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

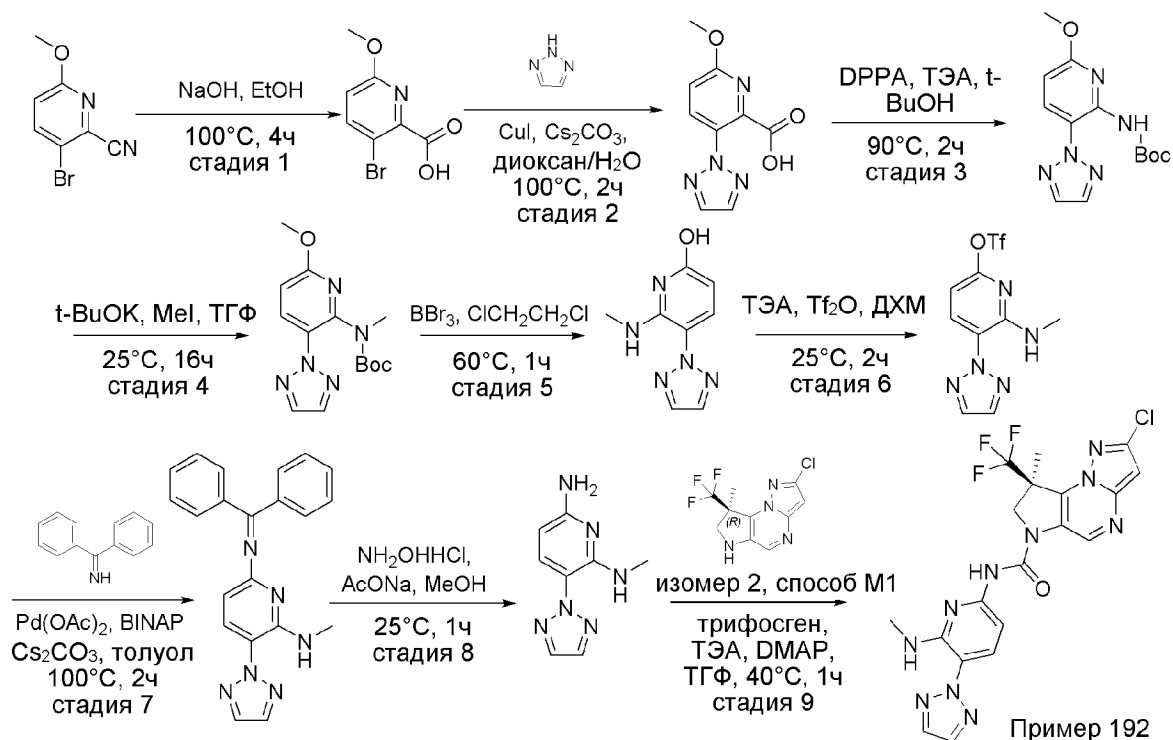


Пример 191

В перемешиваемую смесь (8R)-N-(6-(4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (15 мг, 22,88 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 мл, 1 М в тетрагидрофуране). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 100% этилацетата в качестве элюента с получением неочищенного продукта. Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (8R)-N-(5-(дифторметил)-6-(4-(1-гидроксиэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (4,5 мг, выход 36%) в виде беловатого твердого вещества. Соответствующие стереоизомеры соединения согласно **примеру 191**, если рассматривать хиральный центр, присоединенный к трифторметильной группе, можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу КЗ.

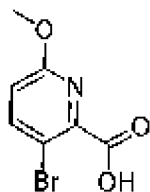
Пример 191: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,65 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,95 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,41 (t, $J=54,4$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,48 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ L6



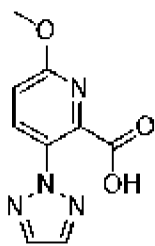
Пример 192: (*R*)-2-хлор-8-метил-*N*-(6-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-бром-6-метоксипиколиновая кислота



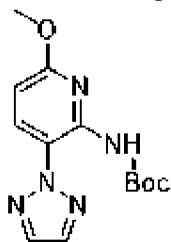
В перемешиваемый раствор 3-бром-6-метоксипиколилонитрила (850 мг, 3,9 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли гидроксид натрия (1,60 г, 39,9 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 4 часов. После охлаждения до 25°C гасили полученный раствор водой (50 мл). Доводили pH до 3 при помощи HCl (1 М). Экстрагировали смесь этилацетатом (3х 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-6-метоксипиколиновой кислоты (850 мг, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 232 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновая кислота



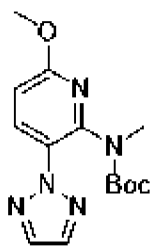
В перемешиваемую смесь 3-бром-6-метокси-пиколиновой кислоты (500 мг, 2,1 ммоль) и 2H-1,2,3-триазола (297 мг, 4,3 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (0,05 мл) добавляли (1S,2R)-циклогексан-1,2-диамин (49 мг, 430,9 мкмоль), йодид меди (I) (82 мг, 430,9 мкмоль) и Cs₂CO₃ (1,4 г, 4,3 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C гасили полученный раствор водой (50 мл). Доводили pH до 5 при помощи HCl (1 M). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (4x 80 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты (250 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,43 (s, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,14-7,16 (m, 1H), 3,93 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 221 [M+H]⁺.

Стадия 3: трет-бутил-(6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат



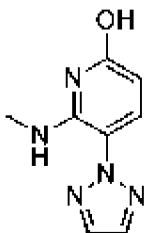
В перемешиваемый раствор 6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты (500 мг, 2,2 ммоль) в 2-метилпропан-2-оле (10 мл) добавляли ТЭА (758 мг, 7,4 ммоль) и дифенилфосфорилазид (2,1 г, 7,4 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 150 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамата (450 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,59 (ушир., 1H), 8,03 (s, 2H), 8,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 292 [M+H]⁺.

Стадия 4: трет-бутил-(6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)(метил)карбамат



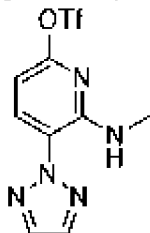
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)(метил)карбамата (2,3 г, 7,9 ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,7 г, 15,7 ммоль) и йодметан (3,3 г, 23,6 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (300 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-(6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)(метил)карбамата (2 г, выход 82%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,12 (s, 2H), 8,09 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,08 (s, 9H). ЖХ-МС: m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 6-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ол



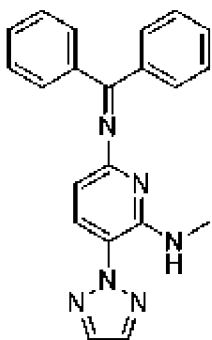
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)(метил)карбамата (1,2 г, 3,9 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (15 мл) по каплям добавляли трибромборан (11,7 мл, 11,7 ммоль, 1 М в дихлорметане) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 1 часа. Гасили реакцию метанолом (10 мл) при 0°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции в вакууме с получением 6-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ола (400 мг, выход 53%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,03 (s, 2H), 7,75 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,86 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,88 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 192 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: 6-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил-трифторметансульфонат



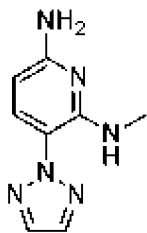
В перемешиваемый раствор 6-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ола (430 мг, 2,2 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли ТЭА (682 мг, 6,7 ммоль). Добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (951 мг, 3,3 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 75% петролейного эфира и 25% этилацетата в качестве элюента с получением 6-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил-трифторметансульфоната (500 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,87 (ушир., 1H), 6,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2,92 (d, J=4,5 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 324 [M+H]⁺.

Стадия 7: 6-((дифенилметилден)амино)-N-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-амин



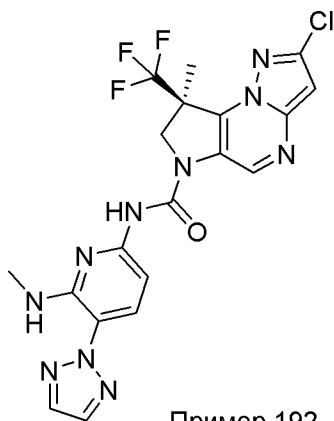
В перемешиваемую смесь 6-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил-трифторметансульфоната (650 мг, 2,0 ммоль) и дифенилметанимина (728 мг, 4,0 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (135 мг, 603 мкмоль), BINAP (392 мг, 603 мкмоль) и Cs₂CO₃ (1,3 г, 4,0 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C гасили реакцию водой (50 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3х 80 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% петролейного эфира и 80% этилацетата в качестве элюента с получением 6-((дифенилметилден)амино)-N-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-амина (610 мг, выход 68%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,09 (s, 2H), 7,81 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,66-7,74 (m, 3H), 7,48-7,60 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,06 (d, J=8,1 Гц, 1H), 2,75 (d, J=4,8 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 355 [M+H]⁺.

Стадия 8: N²-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2,6-диамин



В перемешиваемую смесь 6-((дифенилметил)амино)-N-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-амин (300 мг, 846,5 мкмоль) в метаноле (8 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (117 мг, 1,6 ммоль) и ацетат натрия (173 мг, 2,1 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением N²-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2,6-диамина (120 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,97 (s, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 5,95 (ушир., 2H), 5,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2,85 (d, J=4,4 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 191 [M+H]⁺.

Стадия 9: (R)-2-хлор-8-метил-N-(6-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

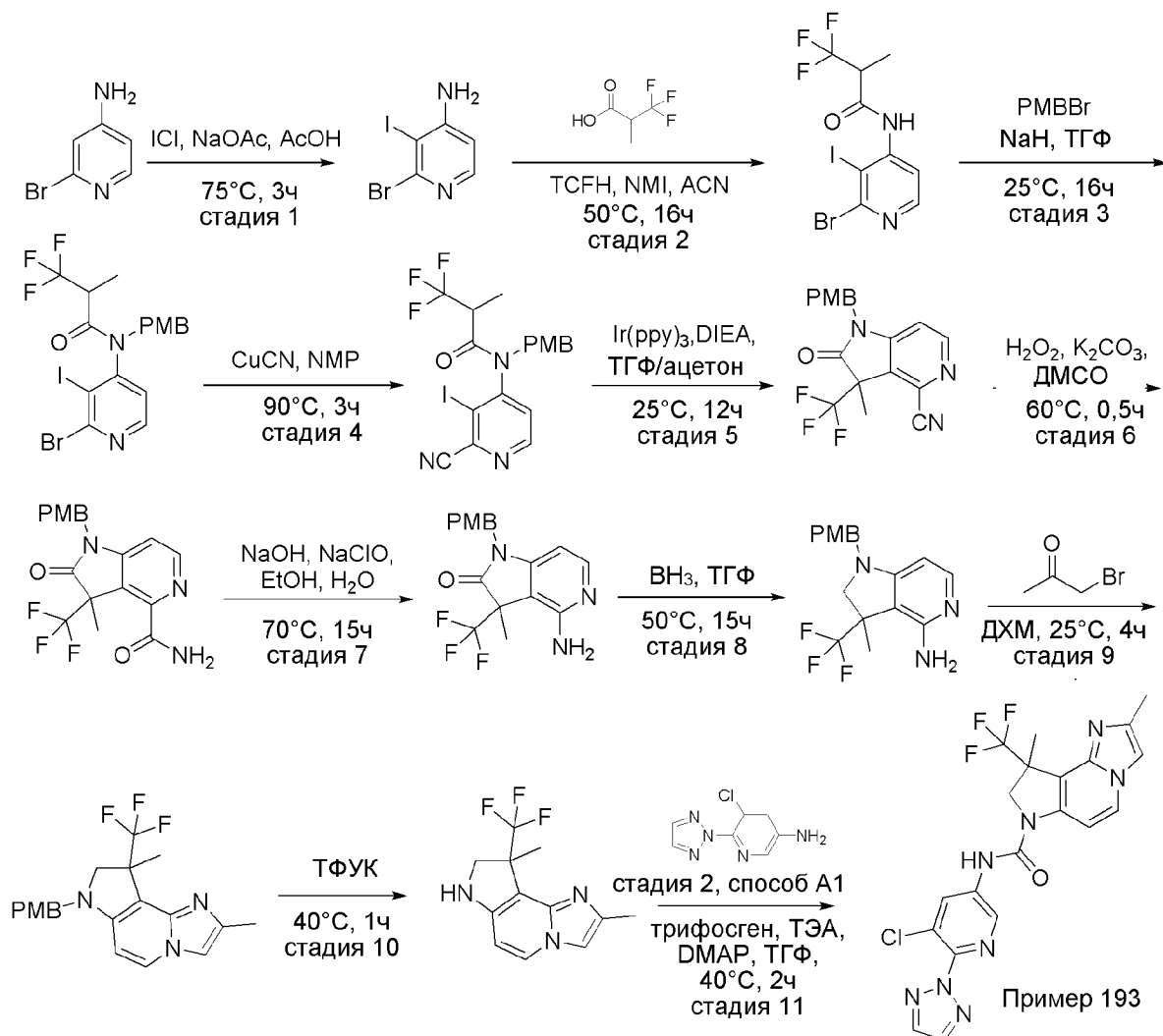


Пример 192

В перемешиваемую смесь N²-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2,6-диамина (60 мг, 315,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (56 мг, 189,2 мкмоль) и ТЭА (47 мг, 473,7 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (80 мг, 252,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли ТЭА (319 мг, 3,1 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (77 мг, 630,9 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-8-метил-N-(6-(метиламино)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (27,8 мг, выход 17%) в виде светло-желтого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 192** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

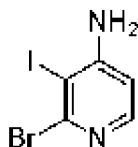
Пример 192: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,39 (ушир., 1H), 9,34 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,00 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,05 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,01 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,96 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ М6



Пример 193: N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-a]пирроло[3,2-c]пиридин-7-карбоксамид

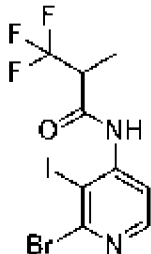
Стадия 1: 2-бром-3-йодпиридин-4-амин



В перемешиваемый раствор 2-бромпиридин-4-амина (50,0 г, 289,0 ммоль) и ацетата натрия (78,6 г, 578,0 ммоль) в уксусной кислоте (160 мл) добавляли моноклорид йода (46,9 г, 289,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (500 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2x 1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем

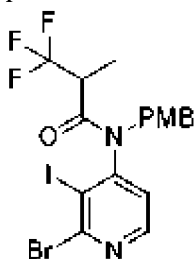
колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 2-бром-3-йодпиридин-4-амин (28,0 г, выход 32%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 7,90 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,94 (ушир., 2H). ЖХ-МС: m/z 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: N-(2-бром-3-йодпиридин-4-ил)-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид



В раствор 2-бром-3-йодпиридин-4-амин (20,0 г, 66,9 ммоль), гексафторфосфата N, N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния (56,3 г, 200,7 ммоль) и 1-метилимидазола (27,4 г, 334,5 ммоль) в ацетонитриле (190 мл) добавляли 3,3,3-трифтор-2-метилпропановую кислоту (9,5 г, 66,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционный раствор в вакууме. Гасили остаток водой (500 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением N-(2-бром-3-йодпиридин-4-ил)-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид (5,5 г, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 8,22-8,32 (m, 2H), 8,17 (ушир., 1H), 3,25-3,41 (m, 1H), 1,57 (d, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

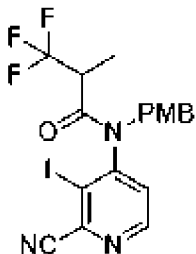
Стадия 3: N-(2-бром-3-йодпиридин-4-ил)-3,3,3-трифтор-N-(4-метоксибензил)-2-метилпропанамид



В перемешиваемый раствор N-(2-бром-3-йодпиридин-4-ил)-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид (5,0 г, 12,1 ммоль) в N, N-диметилформамиде (100 мл) по частям добавляли гидрид натрия (520 мг, 13,4 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Затем в реакционную смесь добавляли 1-(бромметил)-4-метоксибензол (2,8 г, 14 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию смесью лед/вода (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и

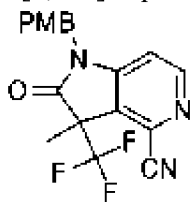
концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением N-(2-бром-3-йодпиридин-4-ил)-3,3,3-трифтор-N-(4-метоксибензил)-2-метилпропанамида (5,2 г, выход 77%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 543 $[M+H]^+$.

Стадия 4: N-(2-циано-3-йодпиридин-4-ил)-3,3,3-трифтор-N-(4-метоксибензил)-2-метилпропанамида



В перемешиваемый раствор N-(2-бром-3-йодпиридин-4-ил)-3,3,3-трифтор-N-(4-метоксибензил)-2-метилпропанамида (1,5 г, 2,7 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (30 мл) добавляли цианид меди (I) (517 мг, 5,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (600 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением N-(2-циано-3-йодпиридин-4-ил)-3,3,3-трифтор-N-(4-метоксибензил)-2-метилпропанамида (1,0 г, выход 74%) в виде бесцветного маслянистого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 8,55-8,57 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 3H), 5,67 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 1H), 1,50 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 490 $[M+H]^+$.

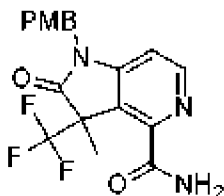
Стадия 5: 1-(4-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-карбонитрил



В перемешиваемый раствор N-(2-циано-3-йодпиридин-4-ил)-3,3,3-трифтор-N-(4-метоксибензил)-2-метилпропанамида (500 мг, 1,1 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и ацетоне (5 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (660 мг, 5,1 ммоль) и трис(2-фенилпиридин)иридий (6 мг, 10,2 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 12 часов, облучая 450 нм светодиодом. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 1-(4-

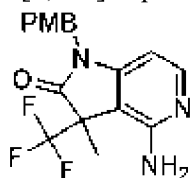
метоксибензил)-3-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбонитрила (60 мг, выход 16%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 8,54 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 6,84-6,93 (m, 3H), 5,09 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: 1-(4-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоксамид



В перемешиваемую смесь 1-(4-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбонитрила (670 мг, 1,8 ммоль) и K_2CO_3 (512 мг, 3,7 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли пероксид водорода (630 мг, 5,5 ммоль, 30% в воде). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 0,5 часа. Гасили реакцию смесью лед/вода (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-(4-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоксамида (600 мг, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

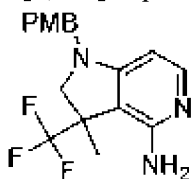
Стадия 7: 4-амино-1-(4-метоксибензил)-3-метил-3-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-он



В перемешиваемую смесь 1-(4-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-карбоксамида (600 мг, 1,9 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксид натрия (253 мг, 6,3 ммоль) и гипохлорит натрия (6,05 г, 7,91 ммоль, 10% в воде). Перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 15 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме для удаления этанола. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 4-амино-1-(4-метоксибензил)-3-метил-3-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-она (400 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 7,97 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=8,7$ Гц, 2H),

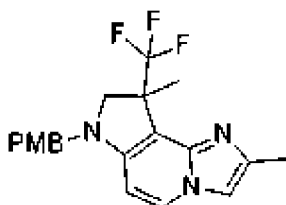
6,88 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,29 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,00 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,97 (ушир., 2H), 4,69 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 352 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 1-(4-метоксибензил)-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-амин



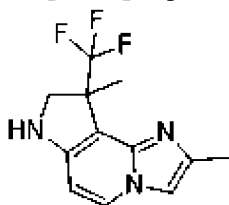
В перемешиваемый раствор 4-амино-1-(4-метоксибензил)-3-метил-3-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-она (400 мг, 1,1 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли боран (1 н. в тетрагидрофуране, 20 мл) при 25°C. Перемешивали смесь при 50°C в течение 15 часов. Гасили реакцию метанолом (50 мл). Концентрировали полученный раствор. Растворяли остаток в HCl (20 мл, 1 М). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 30 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-метоксибензил)-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-амина (160 мг, выход 41%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 338 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 7-(4-метоксибензил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридин



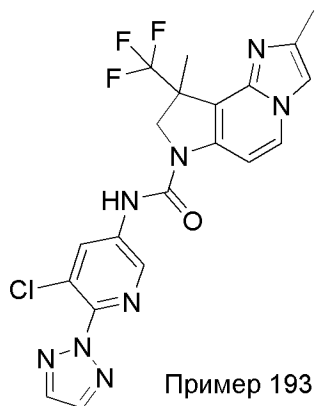
В перемешиваемый раствор 1-(4-метоксибензил)-3-метил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-амина (160 мг, 474,3 мкмоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 1-бромпропан-2-он (1,95 г, 14,2 ммоль) при 25°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% этилацетата и 10% метанола в качестве элюента с получением 7-(4-метоксибензил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридина (70 мг, выход 39%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 376 $[M+H]^+$.

Стадия 10: 2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридин



Перемешивали смесь 7-(4-метоксибензил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридина (70 мг, 186,4 мкмоль) в ТФУК (5 мл) при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ. Объединяли собранные фракции и концентрировали в вакууме с получением 2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридина (15 мг, выход 31%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 256 $[M+H]^+$.

Стадия 11: N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамид

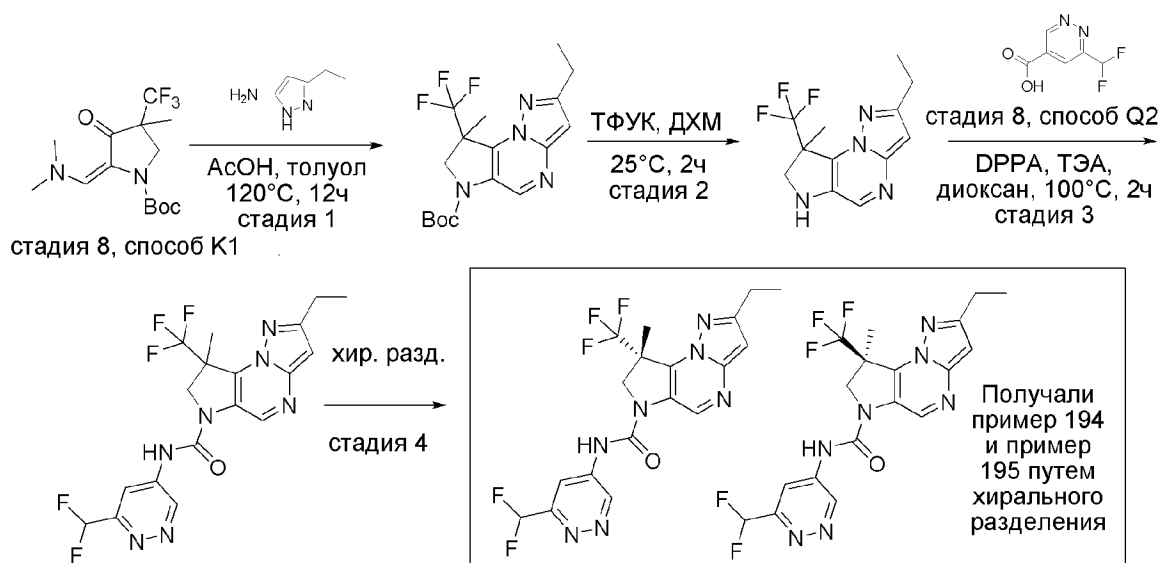


В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 14 мг, 70,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (10 мг, 35,2 мкмоль) и ТЭА (9 мг, 88,1 мкмоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридина (15 мг, 58,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (59 мг, 587,7 мкмоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (14 мг, 117,5 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (10 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3x 10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2,9-диметил-9-(трифторметил)-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-а]пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (11,4 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества.

Пример 193: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,50 (ушир., 1H), 8,76 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,66-7,71 (m, 2H), 4,70 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 477 $[M+H]^+$.

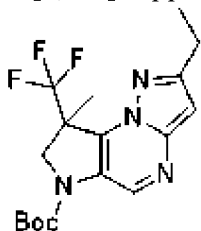
Способ N6

Способ N6



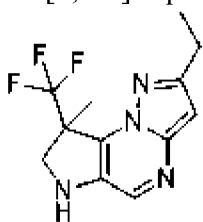
Примеры 194 и 195: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (S)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилат



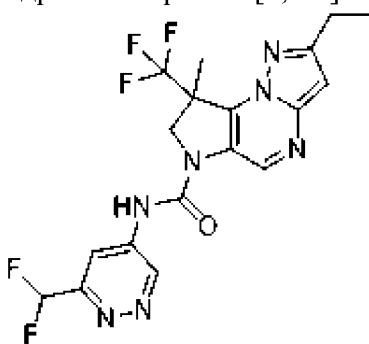
В перемешиваемый раствор 3-этил-1H-пиразол-5-амина (56 мг, 511,9 мкмоль) в толуоле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл) и трет-бутил-(E)-2-((диметиламино)-метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (стадия 8 **способа K1**; 165 мг, 511,9 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 12 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилата (109 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 371 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (102 мг, 275,4 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 10 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (60 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

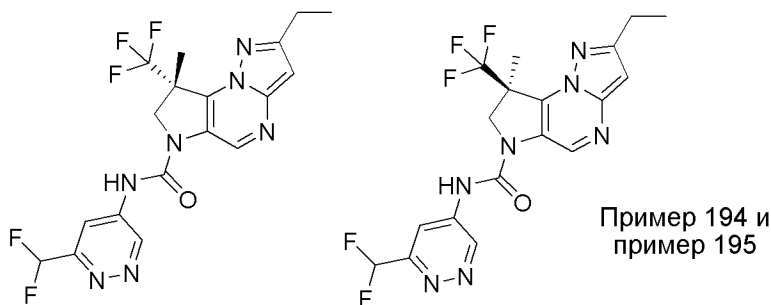
Стадия 3: N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор 2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (50 мг, 185 мкмоль) и 6-(дифторметил)-пиридазин-4-карбоновой кислоты (стадия 8 **способа Q2**; 48 мг, 277,5 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли DPPA (101 мг, 370 мкмоль) и ТЭА (94 мг, 925,1 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (32 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,86

(ушир., 1H), 9,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J=54,3 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,84 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,29 (d, J=11,4 Гц, 1H), 2,84 (q, J=7,8 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 442 [M+H]⁺.

Стадия 4: Разделение энантимеров с получением (S)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

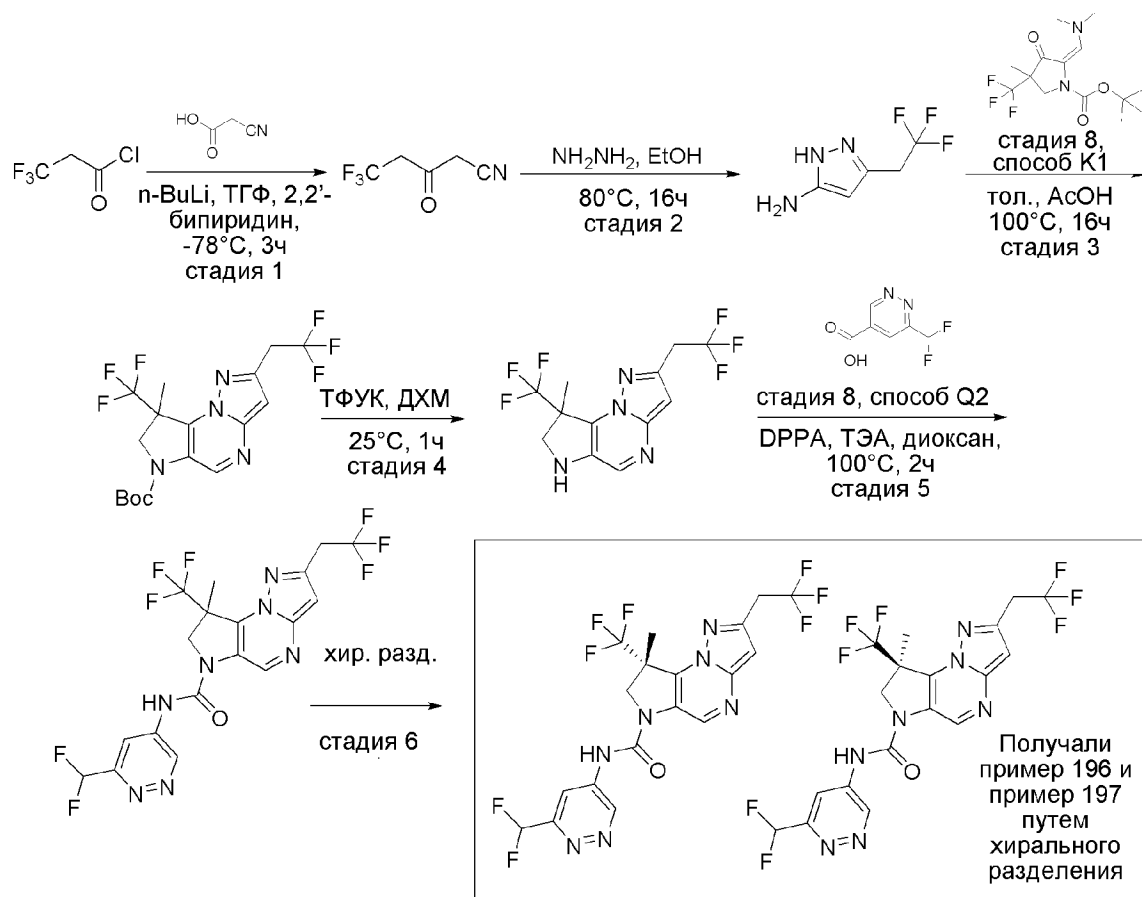


Подвергли N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-2-этил-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (30 мг, 68,0 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,1% МК)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 5 В до 5 В в течение 36 минут; 220/254 нм; RT1: 35,529; RT2: 43,483; объем пробы: 0,7 мл; число циклов: 4. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 194** (2,3 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 195** (2,4 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 194 и 195 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 194: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,43 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,20 (t, J=54,4 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,82 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,27 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,83 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 442 [M+H]⁺.

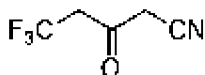
Пример 195: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,42 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,19 (t, J=54,8 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,82 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,27 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,81 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 442 [M+H]⁺.

Способ О6



Примеры 196 и 197: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-*N*-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-*N*-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

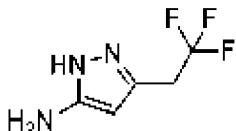
Стадия 1: 5,5,5-трифтор-3-оксопентаннитрил



В перемешиваемый раствор 2-цианоксусной кислоты (3,5 г, 40,9 ммоль) и 2,2'-бипиридина (32 мг, 204,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (120 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (32,8 мл, 82,0 ммоль, 2,5 М в тетрагидрофуране) при -78°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при -10°C в течение 15 минут. Затем в полученную смесь по каплям добавляли 3,3,3-трифторпропаноилхлорид (3,1 г, 20,4 ммоль) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (400 мл) при -78°C. В полученный раствор добавляли HCl (50 мл, 1 М). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 500 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем

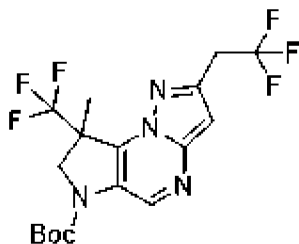
колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 83% петролейного эфира и 17% этилацетата в качестве элюента с получением 5,5,5-трифтор-3-оксопентаннитрила (2,2 г, выход 67%) в виде красного твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ : 3,66 (s, 2H), 3,48 (q, $J=9,9$ Гц, 2H). ЖХ-МС: m/z 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-амин



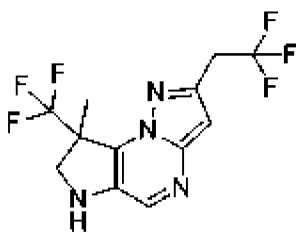
В перемешиваемый раствор 5,5,5-трифтор-3-оксопентаннитрила (500 мг, 3,3 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидрат гидразина (497 мг, 9,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюента с получением 3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-амина (260 мг, выход 43%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 166 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилат



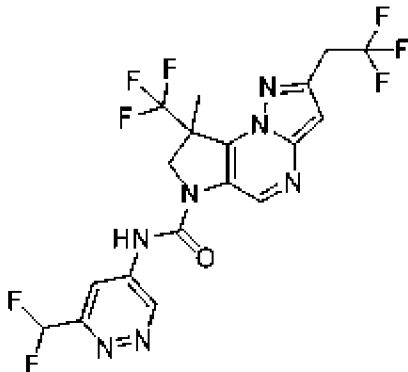
В перемешиваемый раствор 3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-амина (200 мг, 1,2 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл) и трет-бутил-(E)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (стадия 8 **способа K1**; 558 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 40 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксилата (380 мг, выход 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (300 мг, 706,9 мкмоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли ТФУК (2,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали полученный раствор в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 40 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 99% дихлорметана и 1% метанола в качестве элюента с получением 8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (220 мг, выход 91%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,35 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,91 (ушир., 1H), 3,81-3,92 (m, 3H), 3,58 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,84 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

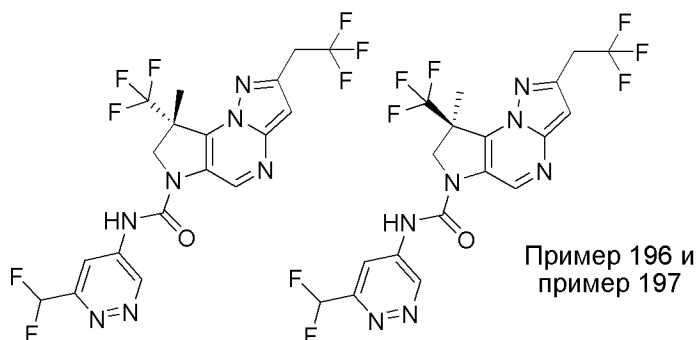
Стадия 5: N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемый раствор 8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина в диоксане (6 мл) добавляли 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновую кислоту (стадия 8 **способа Q2**; 54 мг, 308,4 мкмоль), ТЭА (156 мг, 1,5 ммоль) и DPPA (102 мг, 370 мкмоль) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C и концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюента с получением неочищенного продукта. Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (60 мг, выход 39%) в виде белого

твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,90 (ушир., 1H), 9,50 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,22 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=54,4$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,86 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,97 (q, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,01 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: Разделение энантиомеров с получением (S)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

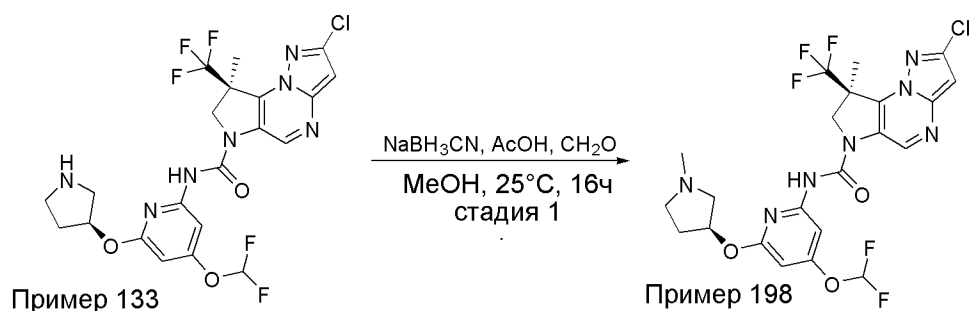


Подвергали N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (50 мг, 100,9 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IH, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH_3 -MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20 В до 20 В в течение 19 минут; 220/254 нм; RT1: 10,496; RT2: 12,863; объем пробы: 0,5 мл; число циклов: 5. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 196** (11 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 197** (15 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 196 и 197 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 196: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,91 (ушир., 1H), 9,52 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,23 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,87 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,97 (q, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,02 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

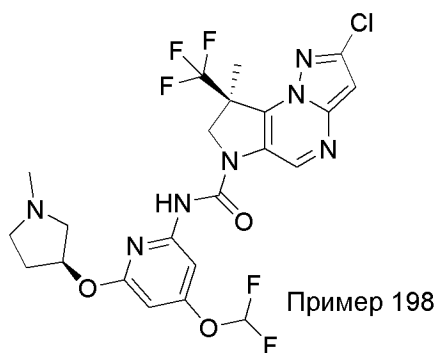
Пример 197: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,91 (ушир., 1H), 9,52 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,23 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,87 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,97 (q, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,02 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Р6



Пример 198: (R)-2-хлор-N-(4-(дифторметокси)-6-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: (R)-2-хлор-N-(4-(дифторметокси)-6-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

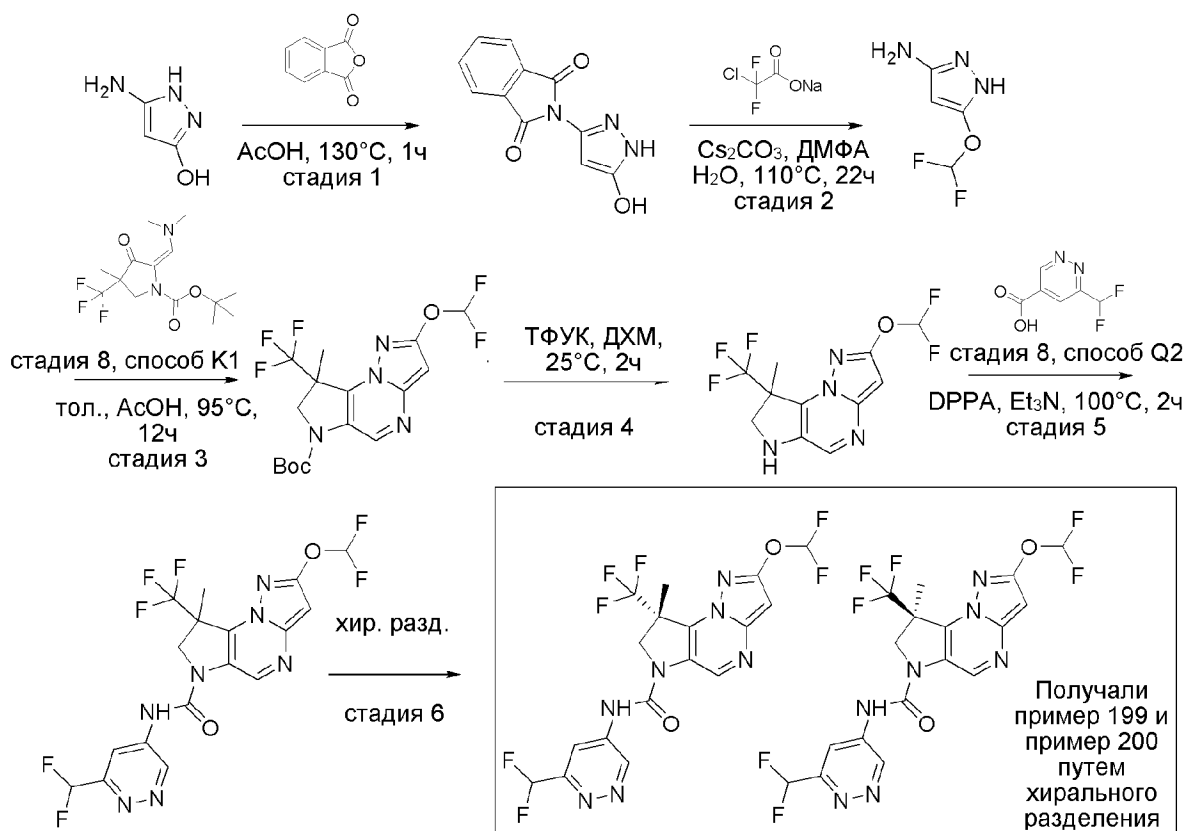


В перемешиваемый раствор (R)-2-хлор-N-(4-(дифторметокси)-6-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (**пример 133**; 9 мг, 16,4 мкмоль) в метаноле (0,5 мл) добавляли уксусную кислоту (5 мкл) и формальдегид (4 мкл, 19 мкмоль, 40% в воде) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 10 минут. Затем добавляли цианотригидроборат натрия (3 мг, 41 мкмоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(4-(дифторметокси)-6-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (4,1 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. Соответствующий эпимер соединения согласно **примеру 198**, если рассматривать хиральный центр, присоединенный к трифторметильной группе, можно получать аналогично с использованием эпимера согласно **примеру 133**.

Пример 198: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 9,41 (s, 1H), 7,51 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (t, J=72,4 Гц, 1H), 6,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,67 (d, J=10,8 Гц, 1H),

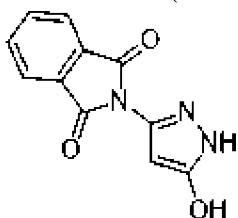
4,11 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,30-3,77 (m, 1H), 2,91-3,32 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,06-2,23 (m, 1H), 2,08 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 562 $[M+H]^+$.

Способ Q6



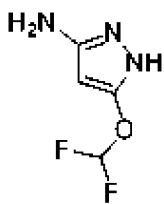
Примеры 199 и 200: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-2-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид и (*R*)-2-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-(5-гидрокси-1H-пиразол-3-ил)изоиндолин-1,3-дион



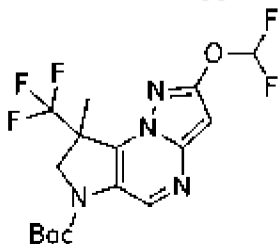
В перемешиваемую смесь 5-амино-1H-пиразол-3-ола (10,0 г, 100,9 ммоль) в уксусной кислоте (250 мл) по частям добавляли изобензофуран-1,3-дион (15,0 г, 101,3 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Собирали осажденное твердое вещество с получением 2-(5-гидрокси-1H-пиразол-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (18,6 г, выход 82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 230 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-амин



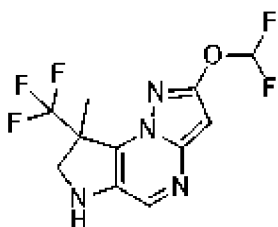
В перемешиваемый раствор 2-(5-гидрокси-1Н-пиразол-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (9 г, 39,3 ммоль) в N, N-диметилформамиде (90 мл) и воде (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (25,6 г, 78,5 ммоль) и 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (14,1 г, 92,5 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 22 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл). Экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (3х 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 65% петролейного эфира и 35% этилацетата в качестве элюента с получением 5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-амин (1,0 г, выход 6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 150 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-2-(дифторметокси)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



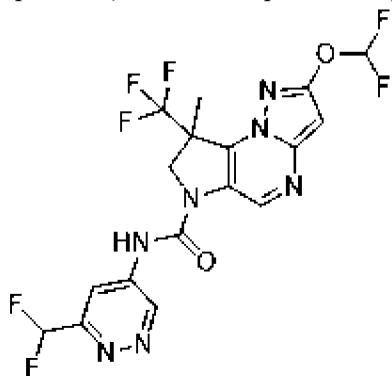
В перемешиваемый раствор 5-(дифторметокси)-1Н-пиразол-3-амин (200 мг, 1,3 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мл) и трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-метил-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (стадия 8 **способа К1**; 418 мг, 1,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 12 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 65% петролейного эфира и 35% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-2-(дифторметокси)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (247 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 2-(дифторметокси)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-(дифторметокси)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (247 мг, 604,9 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3х 10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(дифторметокси)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (187 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

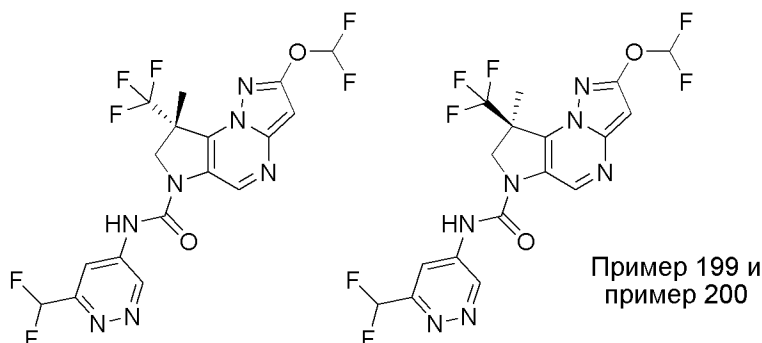
Стадия 5: 2-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-(дифторметокси)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (103 мг, 334,2 мкмоль) и 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (стадия 8 **способа Q2**; 70 мг, 401,0 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли DPPA (138 мг, 501,3 мкмоль) и ТЭА (169 мг, 1,7 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (24 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: Разделение энантиомеров с получением (S)-2-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-

а)пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

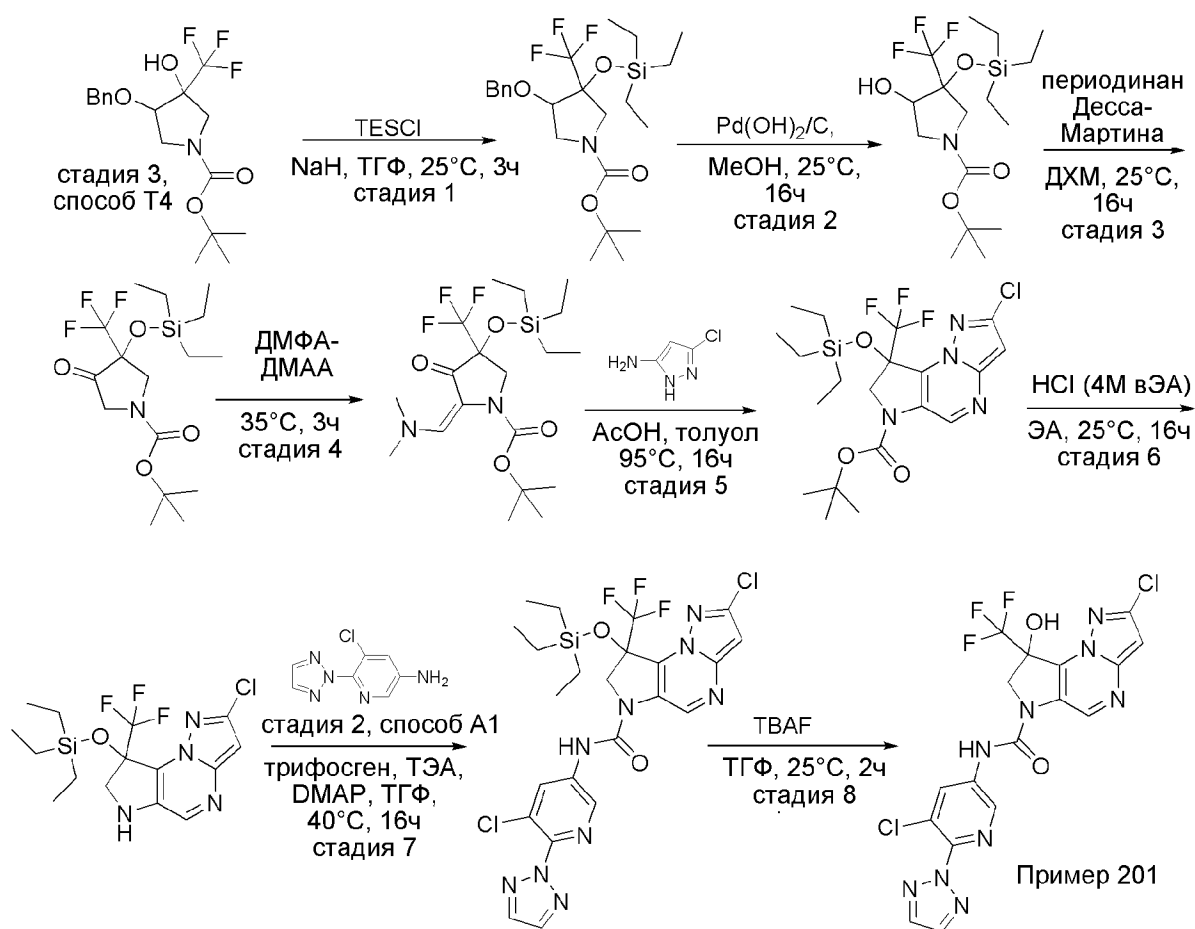


Подвергали 2-(дифторметокси)-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид (24 мг, 50,0 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В в течение 15 минут; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин): 10,623; RT2 (мин): 13,043; растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; объем пробы: 1 мл; число циклов: 2. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 199** (6,4 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 200** (6,1 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 199 и 200 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 199: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,91 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,54 (t, J=72,6 Гц, 1H), 7,24 (t, J=54,0 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,86 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,30 (d, J=11,4 Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 480 [M+H]⁺.

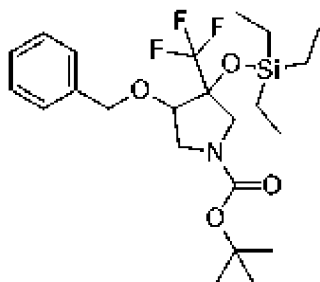
Пример 200: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,90 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,54 (t, J=72,9 Гц, 1H), 7,24 (t, J=54,0 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,86 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,30 (d, J=11,4 Гц, 1H), 1,97 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 480 [M+H]⁺.

Способ R6



Пример 201: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-гидрокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

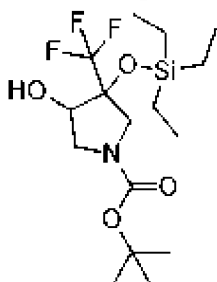
Стадия 1: трет-бутил-4-(бензилокси)-3-((триэтилсилил)окси)-3-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилат



В раствор трет-бутил-4-(бензилокси)-3-гидрокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (стадия 3 **способа T4**; 7,1 г, 19 ммоль) в тетрагидрофуране (140 мл) добавляли NaN (1,5 г, 39 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 часа. В смесь добавляли хлортриэтилсилан (4,4 г, 29 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 3 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 200 мл).

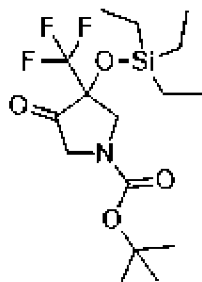
Промывали объединенные органические слои соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 70% петролейного эфира и 30% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-4-(бензилокси)-3-((триэтилсилил)окси)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (7 г, выход 59%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,24-7,39 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 4,22-4,28 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,38-3,41 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,86 (t, $J=8,0$ Гц, 9H), 0,50-0,64 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: трет-бутил-4-гидрокси-3-((триэтилсилил)окси)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В раствор трет-бутил-4-(бензилокси)-3-((триэтилсилил)окси)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (12 г, 25,2 ммоль) в метаноле (240 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (6 г, 20%). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением 4-гидрокси-3-((триэтилсилил)окси)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (7 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

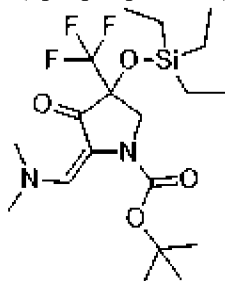
Стадия 3: трет-бутил-4-оксо-3-((триэтилсилил)окси)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



В раствор трет-бутил-4-гидрокси-3-((триэтилсилил)окси)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (6 г, 15,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (33 г, 77,8 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором NaHCO_3 (200 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на

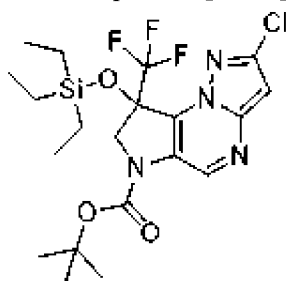
силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-4-оксо-3-((триэтилсилил)окси)-3-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, выход 26%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 384 $[M+H]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-((триэтилсилил)окси)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



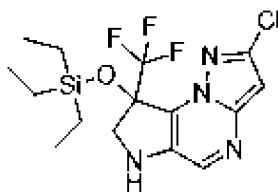
Перемешивали раствор трет-бутил-4-оксо-3-((триэтилсилил)окси)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,2 ммоль) в ДМФА-ДМАА (30 мл) при 35°C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Концентрировали полученный раствор в вакууме с получением трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-((триэтилсилил)окси)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 439 $[M+H]^+$.

Стадия 5: трет-бутил-2-хлор-8-((триэтилсилил)окси)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



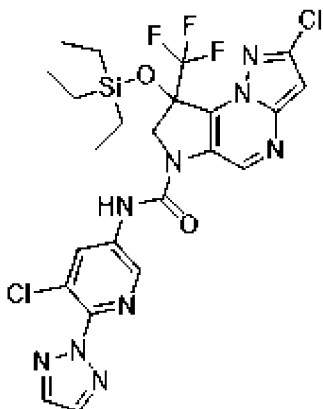
В раствор трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-((триэтилсилил)окси)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 3,6 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли 3-хлор-1Н-пиразол-5-амин (420 мг, 3,6 ммоль) и уксусную кислоту (3 мл). Перемешивали полученную смесь при 95°C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до 25°C. Концентрировали полученный раствор в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 80% петролейного эфира и 20% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-2-хлор-8-((триэтилсилил)окси)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (200 мг, выход 11%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 493 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 2-хлор-8-((триэтилсилил)окси)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В раствор трет-бутил-2-хлор-8-((триэтилсилил)окси)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (200 мг, 405 мкмоль) в этилацетате (4 мл) добавляли HCl (2 мл, 4,0 М в этилацетате). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 2-хлор-8-((триэтилсилил)окси)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (66 мг, выход 41%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 8,33 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 0,86 (t, J=7,8 Гц, 9H), 0,37-0,46 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 393 [M+H]⁺.

Стадия 7: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-((триэтилсилил)окси)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В раствор 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа А1**; 34 мг, 175 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли трифосген (21 мг, 70 мкмоль) и ТЭА (18 мг, 175 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 2-хлор-8-((триэтилсилил)окси)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (46 мг, 117 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (118 мг, 1,2 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (29 мг, 234 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 16 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (20 мл). Экстрагировали

полученный раствор этилацетатом (3х 20 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюента с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-((триэтилсилил)окси)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (36 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 614 $[M+H]^+$.

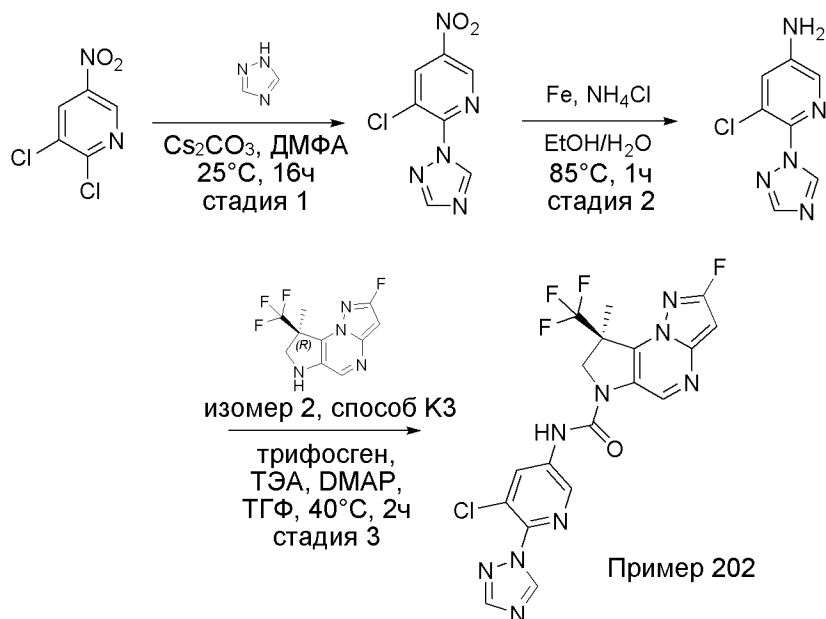
Стадия 8: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-гидрокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида



В перемешиваемую смесь 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-((триэтилсилил)окси)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (36 мг, 58 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (0,29 мл, 290 мкмоль, 1 М в тетрагидрофуране). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (20 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 20 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным раствором NH_4Cl (3х 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-8-гидрокси-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (5,3 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

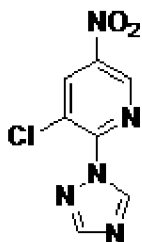
Пример 201: 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 9,48 (s, 1H), 8,71 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,81 (d, $J=12$ Гц, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H); ЖХ-МС: m/z 500 $[M+H]^+$.

Способ S6



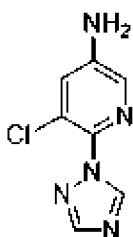
Пример 202: (R)-N-(5-хлор-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-хлор-5-нитро-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин



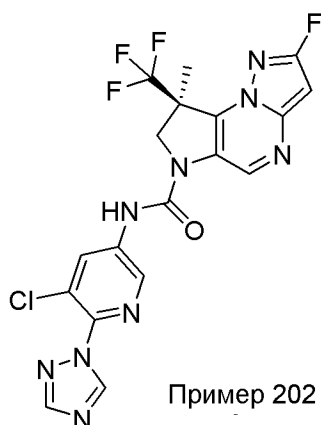
В перемешиваемый раствор 2,3-дихлор-5-нитропиридина (1,0 г, 5,1 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 1H-1,2,4-триазол (465 мг, 6,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,4 г, 10,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением 3-хлор-5-нитро-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридина (800 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,37 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,13 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H).

Стадия 2: 5-хлор-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-амин



В перемешиваемую смесь 3-хлор-5-нитро-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридина (300 мг, 1,3 ммоль) в этаноле (3 мл) и воде (1 мл) добавляли Fe (148 мг, 2,6 ммоль) и NH₄Cl (142 мг, 2,6 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 85°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 40% петролейного эфира и 60% этилацетата в качестве элюента с получением 5-хлор-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-амин (120 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 196 [M+H]⁺.

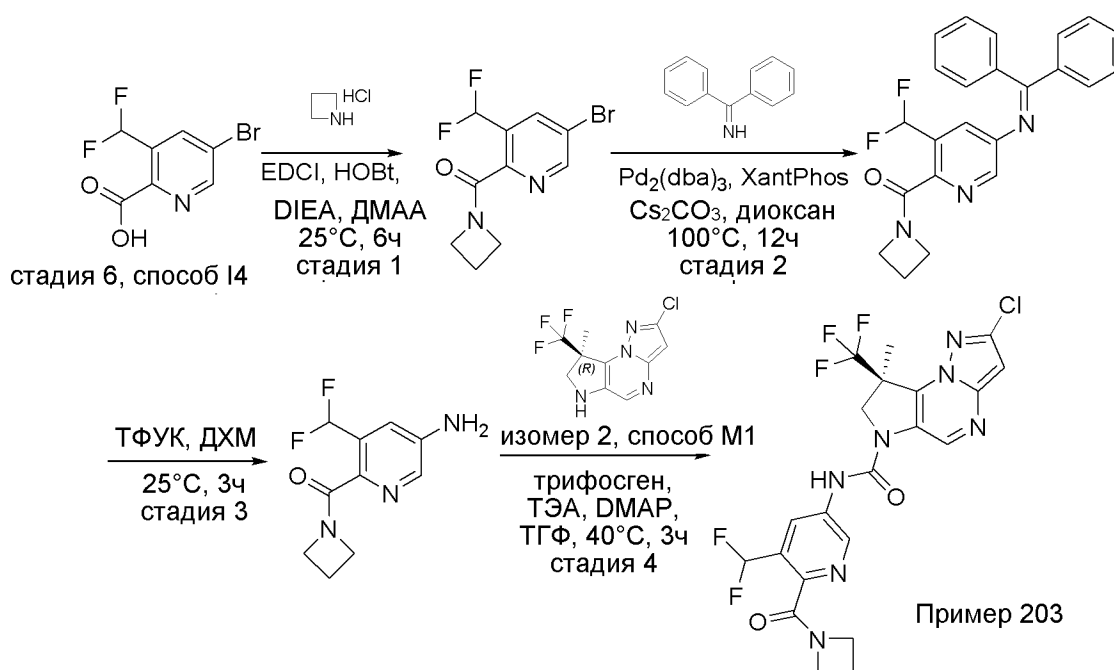
Стадия 3: (R)-N-(5-хлор-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемую смесь 5-хлор-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-амин (18 мг, 92,4 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (13 мг, 46,1 мкмоль) и ТЭА (15 мг, 153,7 мкмоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор (R)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (**изомер 2 согласно способу К3**; 220 мг, 76,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). В полученный раствор добавляли ТЭА (77 мг, 768,6 мкмоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (18 мг, 153,7 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-N-(5-хлор-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фтор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (14 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. Соответствующие энантиомеры соединения согласно **примеру 202** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу К3**.

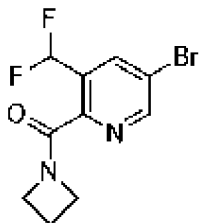
Пример 202: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,66 (ушир., 1H), 9,33 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,68 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,82 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,27 (d, J=11,4 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 482 [M+H]⁺.

Способ Т6



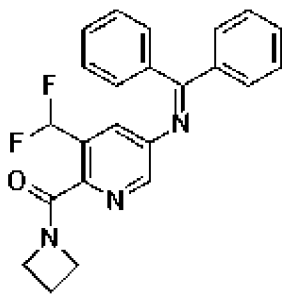
Пример 203: (R)-N-(6-(азетидин-1-карбонил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: азетидин-1-ил(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)метанон



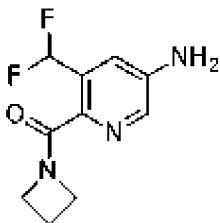
В перемешиваемый раствор 5-бром-3-(дифторметил)пиколиновой кислоты (стадия 6 **способа I4**; 300 мг, 1,2 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (2 мл) добавляли гидрохлоридную соль азетидина (145 мг, 1,6 ммоль), EDCI (297 мг, 1,6 ммоль), HOBT (209 мг, 1,6 ммоль) и DIEA (615 мг, 4,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 6 часов. Гасили реакцию водой (30 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением азетидин-1-ил(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)метанона (160 мг, выход 46%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: азетидин-1-ил(3-(дифторметил)-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)метанон



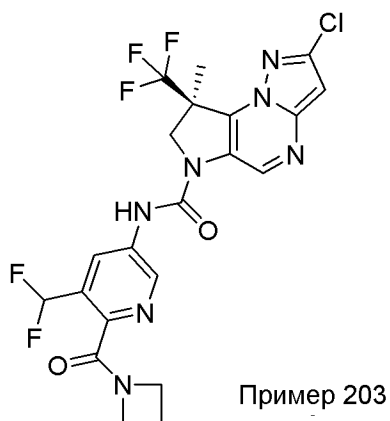
В смесь азетидин-1-ил(5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)метанона (80 мг, 274,8 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли дифенилметанимин (100 мг, 549,6 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (85 мг, 82,4 мкмоль), Xantphos (48 мг, 82,4 мкмоль) и Cs_2CO_3 (269 мг, 824,4 мкмоль) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 12 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата с получением азетидин-1-ил(3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)метанона (80 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)(азетидин-1-ил)метанон



В перемешиваемую смесь азетидин-1-ил(3-(дифторметил)-5-((дифенилметилден)-амино)пиридин-2-ил)метанона (80 мг, 204,4 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (3x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюента с получением (5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)(азетидин-1-ил)метанона (40 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,95 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=56,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,16 (ушир., 2H), 4,32-4,40 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 2H), 2,13-2,23 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

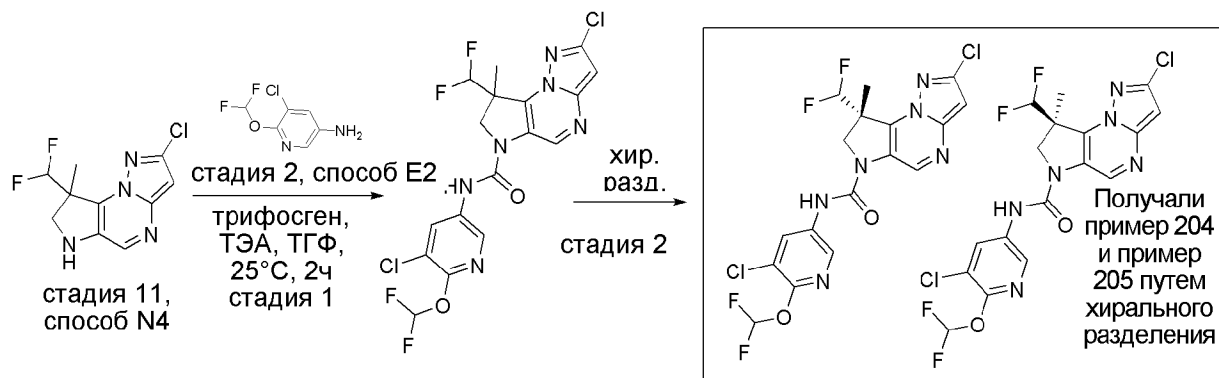
Стадия 4: (R)-N-(6-(азетидин-1-карбонил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пироло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (5-амино-3-(дифторметил)пиридин-2-ил)(азетидин-1-ил)метанона (40 мг, 176,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трифосген (31 мг, 105,6 мкмоль) и ТЭА (27 мг, 264,1 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (58 мг, 211,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (43 мг, 352,1 мкмоль) и ТЭА (178 мг, 1,8 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-N-(6-(азетидин-1-карбонил)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлор-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (6 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 203** можно получать аналогично с использованием **изомера 1 согласно способу М1**.

Пример 203: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,59 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,95 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,57 (t, $J=56,0$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,85 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,37-4,42 (m, 2H), 4,28 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,06-4,10 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 2H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

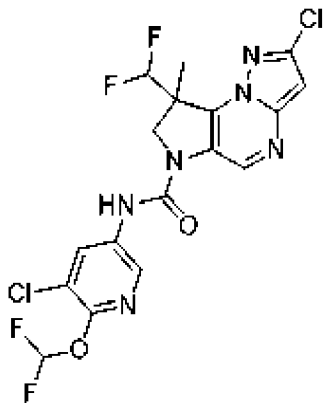
Способ U6



Примеры 204 и 205: (S)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-

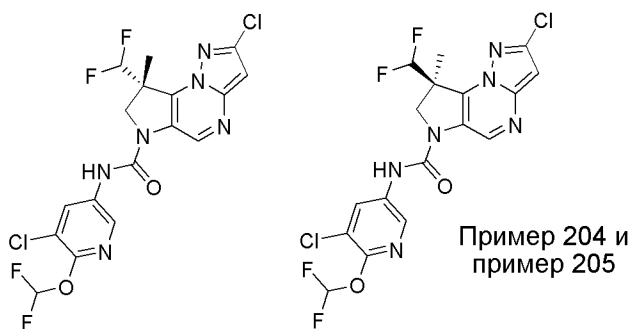
карбоксамид и (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-амин (стадия 2 **способа E2**; 137 мг, 698,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли трифосген (82 мг, 278,3 мкмоль) и ТЭА (140 мг, 1,3 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2-хлор-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидина (стадия 11 **способа N4**; 120 мг, 465,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Гасили реакцию, добавляя воду (50 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола и 90% дихлорметана в качестве элюента с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (60 мг, выход 26%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 479 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Разделение энантиомеров с получением (S)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида

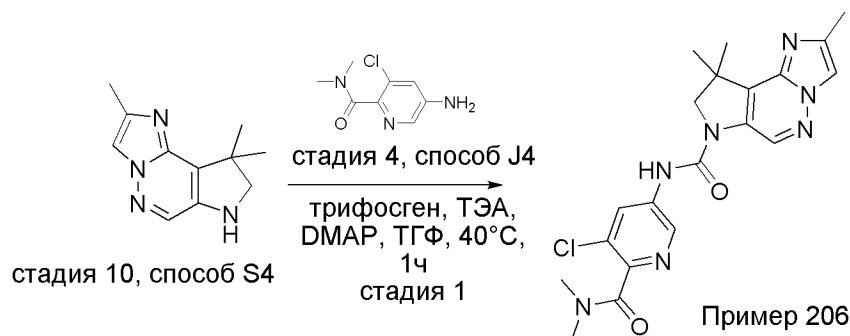


Подвергали 2-хлор-N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-8-(дифторметил)-8-метил-7,8-дигидро-6H-пирозоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (50 мг, 104,3 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRALPAK IA, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В в течение 18 минут; 220/254 нм; RT1: 15,075; RT2: 23,483; объем пробы: 0,5 мл; число циклов: 16. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 204** (14,2 мг, выход 28%) в виде беловатого твердого вещества, и концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 205** (15,4 мг, выход 30%) в виде беловатого твердого вещества. Соединения согласно примерам 204 и 205 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 204: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,32 (s, 1H), 9,28 (ушир., 1H), 8,37 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (t, J=72,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (t, J=56,0 Гц, 1H), 4,62 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,12 (d, J=10,8 Гц, 1H), 1,78 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 479 [M+H]⁺.

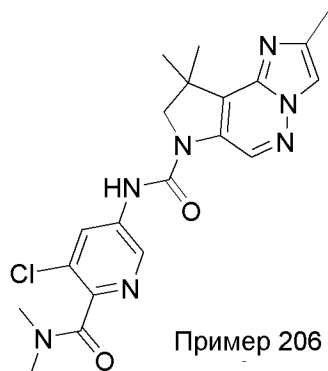
Пример 205: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,32 (s, 1H), 9,28 (ушир., 1H), 8,37 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (t, J=72,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (t, J=56,0 Гц, 1H), 4,62 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,12 (d, J=10,8 Гц, 1H), 1,78 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 479 [M+H]⁺.

Способ V6



Пример 206: N-(5-хлор-6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид

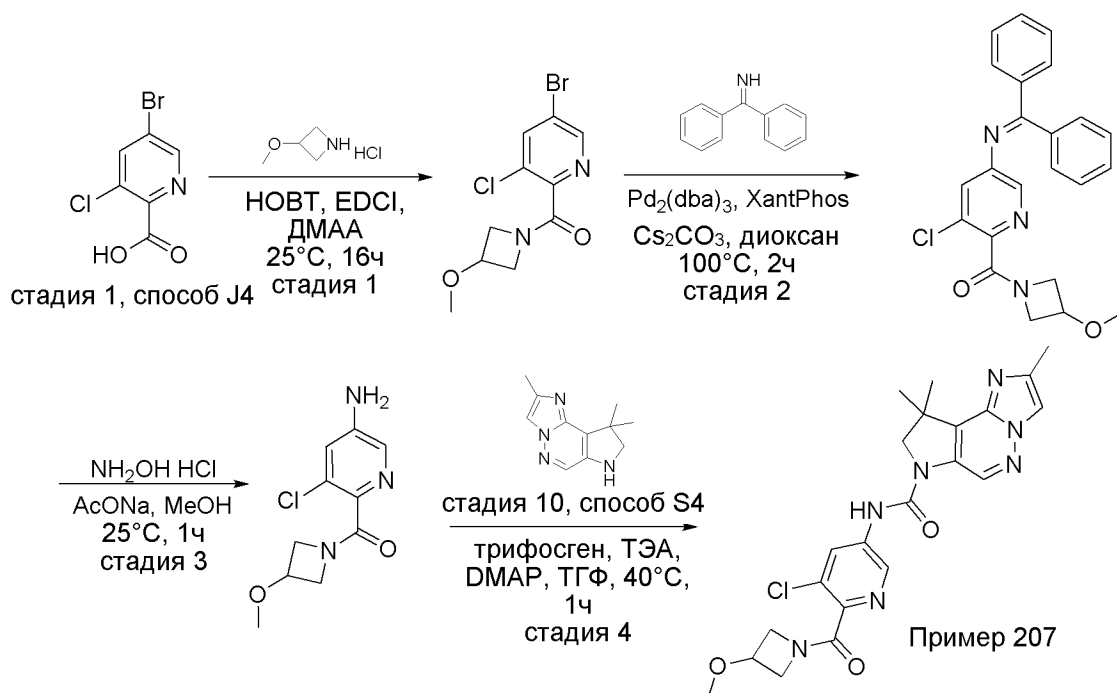
Стадия 1: N-(5-хлор-6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 5-амино-3-хлор-N, N-диметилпиколинамида (стадия 4 **способа J4**; 7 мг, 34,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (6 мг, 20,7 мкмоль) и ТЭА (5 мг, 51,9 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-б]пирроло[3,2-д]пиридазина (стадия 10 **способа S4**; 7 мг, 34,6 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Затем в полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (8 мг, 69,2 мкмоль) и ТЭА (35 мг, 346,1 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-б]пирроло[3,2-д]пиридазин-7-карбоксамида (7 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества.

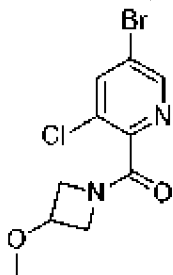
Пример 206: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,24 (ушир., 1H), 9,13 (s, 1H), 8,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ W6



Пример 207: N-(5-хлор-6-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксамид

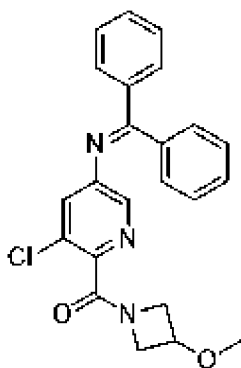
Стадия 1: (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)(3-метоксиазетидин-1-ил)метанон



В перемешиваемый раствор 5-бром-3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (стадия 1 **способа J4**; 900 мг, 3,8 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (25 мл) добавляли гидрохлорид 3-метоксиазетидина (949 мг, 4,9 ммоль), HOBT (669 мг, 4,9 ммоль), EDCI (950 мг, 4,9 ммоль) и DIEA (1,5 г, 11,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (200 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3х 500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)(3-метоксиазетидин-1-ил)метанона (900 мг, выход 73%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,72 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,23-4,29 (m, 2H), 4,12-4,17 (m, 1H), 3,77-3,93 (m, 2H), 3,20 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 305 [M+H]⁺.

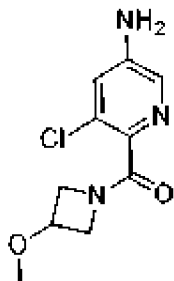
Стадия: 2: (3-хлор-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)(3-метоксиазетидин-1-

ил)метанон



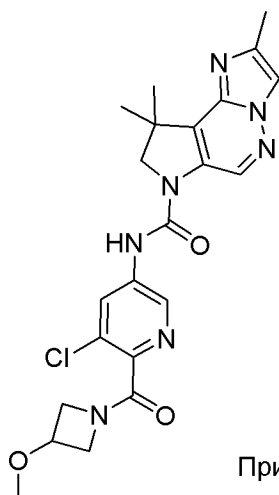
В перемешиваемый раствор (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)(3-метоксiazетидин-1-ил)метанона (600 мг, 2,0 ммоль) в диоксане (18 мл) добавляли дифенилметанимин (534 мг, 2,9 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (203 мг, 196,1 мкмоль), Xantphos (114 мг, 196,4 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,9 г, 5,9 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 25°C. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 98% дихлорметана и 2% метанола в качестве элюента с получением (3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)(3-метоксiazетидин-1-ил)метанона (500 мг, выход 56%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(3-метоксiazетидин-1-ил)метанон



В перемешиваемый раствор (3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)(3-метоксiazетидин-1-ил)метанона (400 мг, 985,5 мкмоль) в метаноле (12 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (171 мг, 2,5 ммоль) и ацетат натрия (242 мг, 2,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюента с получением (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(3-метоксiazетидин-1-ил)метанона (200 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: N-(5-хлор-6-(3-метоксiazетидин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид

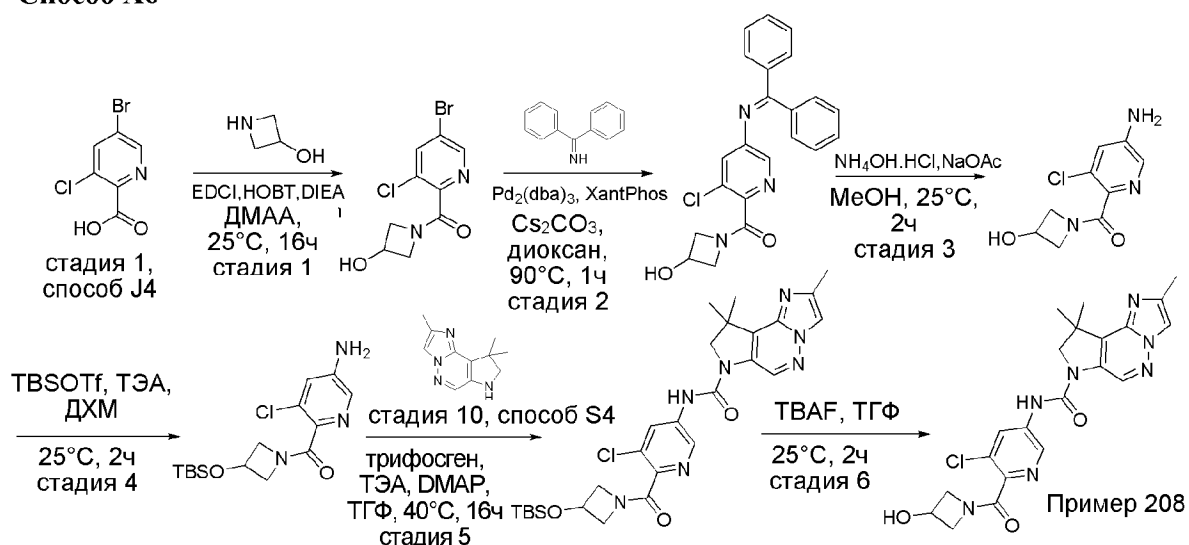


Пример 207

В перемешиваемый раствор (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(3-метоксiazетидин-1-ил)метанона (11 мг, 44,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли трифосген (7 мг, 22,2 мкмоль) и ТЭА (6 мг, 55,6 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли фильтрат в раствор 2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-б]пирроло[3,2-д]пиридазина (стадия 10 **способа S4**; 7 мг, 37,1 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). В полученный раствор добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (9 мг, 74,2 мкмоль) и ТЭА (38 мг, 370,8 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(3-метоксiazетидин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-б]пирроло[3,2-д]пиридазин-7-карбоксамида (6 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

Пример 207: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,29 (ушир., 1H), 9,12 (s, 1H), 8,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,18-4,27 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

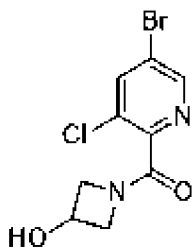
Способ X6



Пример 208: N-(5-хлор-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-2,9,9-

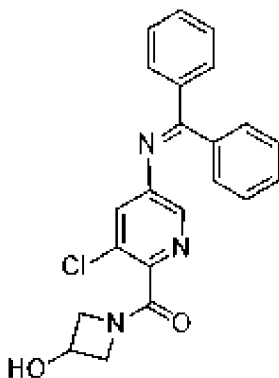
триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксаимид

Стадия 1: (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон



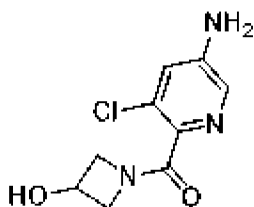
В перемешиваемый раствор 5-бром-3-хлорпиколиновой кислоты (стадия 1 **способа J4**; 1,80 г, 7,6 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (10 мл) добавляли азетидин-3-ол (834 мг, 7,6 ммоль), EDCI (1,90 г, 9,9 ммоль), DIEA (2,95 г, 22,8 ммоль) и НОВТ (1,34 г, 9,9 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (100 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3х 100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона (800 мг, выход 36%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 291 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон



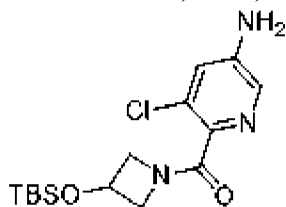
В перемешиваемый раствор (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона (300 мг, 1,0 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли дифенилметанимин (223 мг, 1,2 ммоль), XantPhos (178 мг, 308 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (188 мг, 205 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,01 г, 3,1 ммоль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 1 часа в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 90% петролейного эфира и 10% этилацетата в качестве элюента с получением (3-хлор-5-((дифенилметилден)амино)пиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона (180 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 392 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон



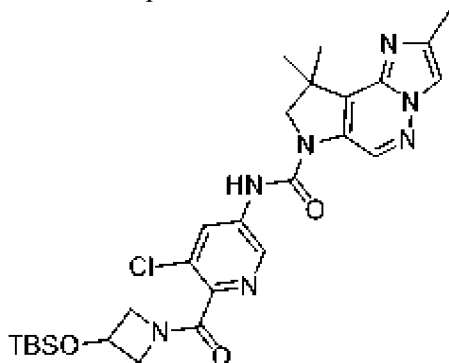
В перемешиваемый раствор (3-хлор-5-((дифенилметил)амино)пиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона (180 мг, 459 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (80 мг, 1,1 ммоль) и ацетат натрия (113 мг, 1,4 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Подвергали остаток очистке путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции с получением (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона (90 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 228 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)метанон



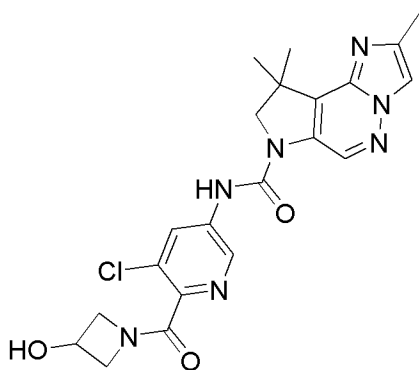
В перемешиваемый раствор (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона (80 мг, 351 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилиловый эфир трифторметансульфокислоты (557 мг, 2,1 ммоль) и ТЭА (213 мг, 2,1 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-азетидин-1-ил)метанона (95 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ : 7,88 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,72-4,81 (m, 1H), 4,28-4,43 (m, 2H), 3,88-4,05 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 342 $[M+H]^+$.

Стадия 5: N-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7H-имидазо[1,2-b]пирроло[3,2-d]пиридазин-7-карбоксамид



В перемешиваемый раствор (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)метанона (50 мг, 148,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифосген (17 мг, 57,3 мкмоль) и ТЭА (15 мг, 148,33 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор 2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазина (стадия 10 **способа S4**; 20 мг, 98 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (100 мг, 988 мкмоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (24 мг, 197 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (10 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 10 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением N-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксамида (20 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 570 $[M+H]^+$.

Стадия 6: N-(5-хлор-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксамид



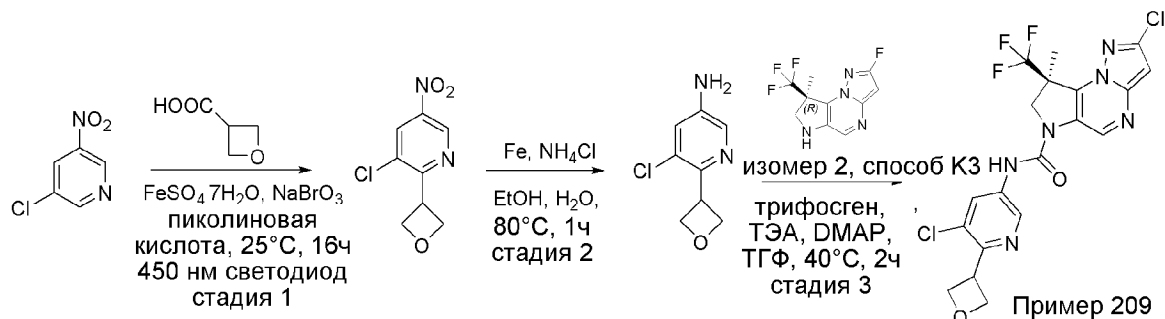
Пример 208

В раствор N-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-5-хлорпиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксамида (18 мг, 31,57 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 мл, 1 М в тетрагидрофуране). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 90% дихлорметана и 10% метанола в качестве элюента с получением неочищенного продукта (30 мг). Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением N-(5-хлор-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-2,9,9-триметил-8,9-дигидро-7Н-имидазо[1,2-*b*]пирроло[3,2-*d*]пиридазин-7-карбоксамида (3,7 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

Пример 208: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,28 (ушир., 1H), 9,12 (s, 1H), 8,74 (d,

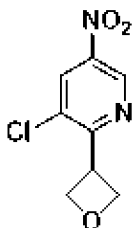
$J=2,4$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,74-3,83 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). ЖХ-МС: m/z 456 $[M+H]^+$.

Способ Y6



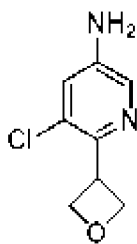
Пример 209: (*R*)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(оксетан-3-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид

Стадия 1: 3-хлор-5-нитро-2-(оксетан-3-ил)пиридин



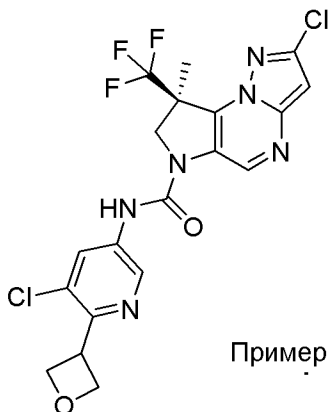
В перемешиваемую смесь 3-хлор-5-нитропиридина (158 мг, 1,0 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли оксетан-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 10,0 ммоль), пиколиновую кислоту (13 мг, 0,1 ммоль), бромат натрия (300 мг, 2,0 ммоль) и гептагидрат сульфата железа (II) (14 мг, 50 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 часов в атмосфере азота, облучая 450 нм светодиоидом. Разбавляли остаток водным раствором гидроксида натрия (50 мл, 1 М) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3x 50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 3-хлор-5-нитро-2-(оксетан-3-ил)пиридина (17 мг, выход 8%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 9,39 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,95-5,15 (m, 4H), 4,67-4,91 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 215 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 5-хлор-6-(оксетан-3-ил)пиридин-3-амин



В раствор 3-хлор-5-нитро-2-(оксетан-3-ил)пиридина (70 мг, 326 мкмоль) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) добавляли Fe (91 мг, 1,6 ммоль), NH_4Cl (52 мг, 978 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до 25°C. Фильтровали реакционную смесь и промывали собранное твердое вещество этилацетатом (3×25 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 25% петролейного эфира и 75% этилацетата в качестве элюента с получением 5-хлор-6-(оксетан-3-ил)пиридин-3-амин (30 мг, выход 49%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,91 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,54 (ушир., 2H), 4,71-4,83 (m, 4H), 4,38-4,54 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(оксетан-3-ил)пиридин-3-ил)-8-метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид



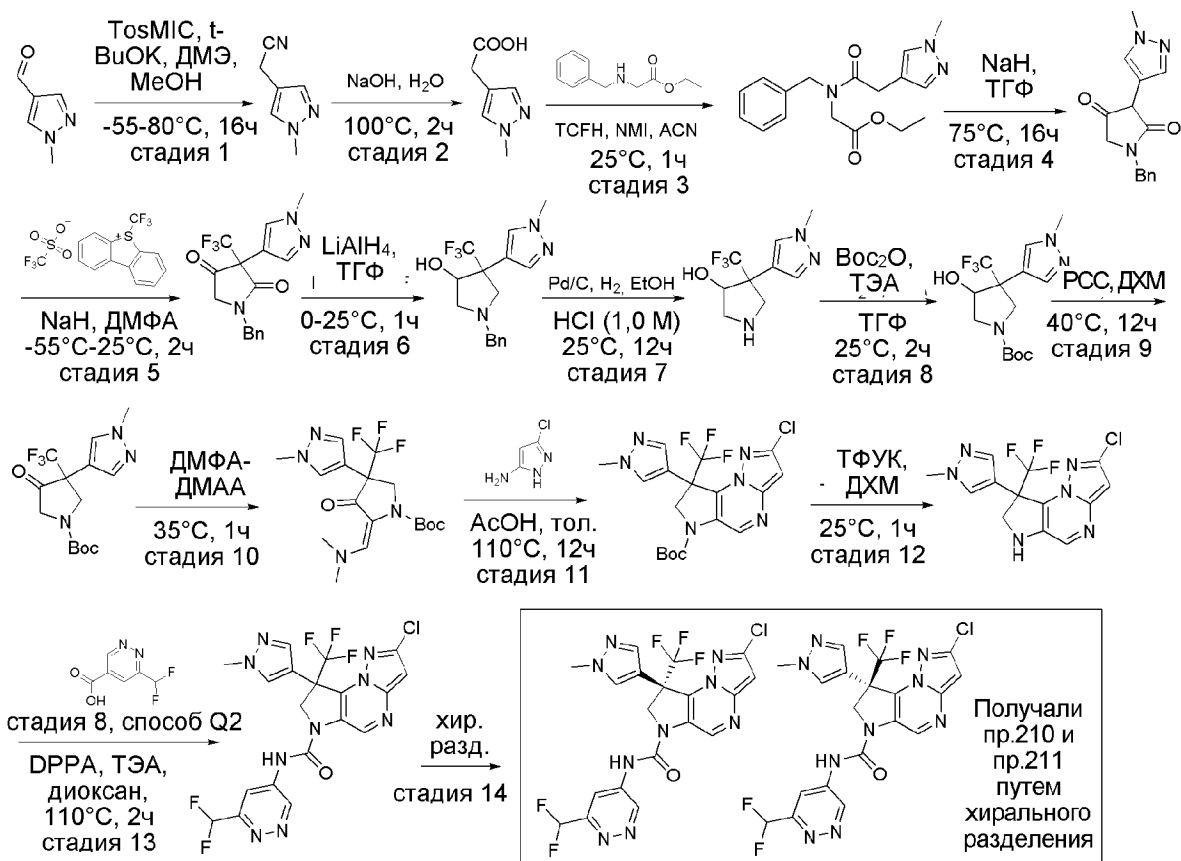
Пример 209

В перемешиваемый раствор 5-хлор-6-(оксетан-3-ил)пиридин-3-амин (32 мг, 173 мкмоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифосген (26 мг, 87 мкмоль) и ТЭА (26 мг, 260 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 0,5 часа, а затем фильтровали. Добавляли полученный фильтрат в раствор **изомера 2 согласно способу М1** (48 мг, 173 мкмоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл). Затем в полученный раствор добавляли ТЭА (175 мг, 1,7 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (42 мг, 346 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали растворитель в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 97% дихлорметана и 3% метанола в качестве элюента с получением 20 мг неочищенного продукта. Очищали полученный неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением (R)-2-хлор-N-(5-хлор-6-(оксетан-3-ил)пиридин-3-ил)-8-

метил-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида (6 мг, выход 7%) в виде беловатого твердого вещества. Энантиомер соединения согласно **примеру 209** можно получать аналогично с использованием **изомера 1** согласно способу M1.

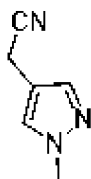
Пример 209: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,41 (ушир., 1H), 9,34 (s, 1H), 8,73 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,80-4,95 (m, 5H), 4,60-4,69 (m, 1H), 4,28 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Z6



Примеры 210 и 211: Отдельные энантиомеры, полученные из рацемической смеси, содержащей (*S*)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида и (*R*)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамида

Стадия 1: 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетонитрил



В раствор трет-бутоксид калия (203,81 г, 1,8 моль) в 1,2-диметоксиэтаноле (600 мл)

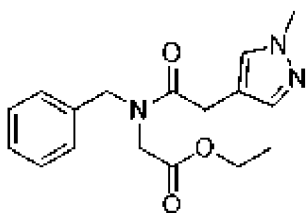
добавляли тозилметилизотиоцианид (186,17 г, 953,5 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (800 мл) и 1-метилпиразол-4-карбальдегид (100 г, 908,1 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (600 мл). Перемешивали реакционную смесь при -55°C в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли метанол (1000 мл). Перемешивали полученный раствор при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до 25°C концентрировали реакционную смесь, а затем гасили реакцию водой (1000 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 1000 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетонитрила (60 г, выход 54%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 7,40 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 122 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)уксусная кислота



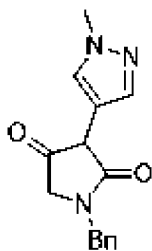
В раствор 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетонитрила (70 г, 577,8 ммоль) в воде (200 мл) добавляли гидроксид натрия (115,56 г, 2,9 моль) в воде (200 мл). Перемешивали полученный раствор при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C промывали реакционную смесь этилацетатом (2х 300 мл). Доводили pH водного слоя до 3-4 при помощи HCl (1 M). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (6х 500 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)уксусной кислоты (55 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,25 (ушир., 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,39 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 141 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: этил-N-бензил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетил)глицинат



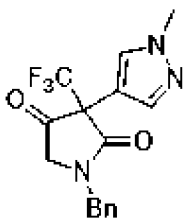
В раствор 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)уксусной кислоты (50 г, 356,8 ммоль) в ацетонитриле (1000 мл) добавляли этил-бензилглицинат (68,95 г, 356,8 ммоль), TCFH (150,16 г, 535,2 ммоль) и NMI (87,88 г, 1,0 моль). Перемешивали полученный раствор при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь, а затем гасили реакцию водой (1000 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 1000 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ и концентрировали собранные фракции с получением этил-N-бензил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетил)глицината (100 г, выход 88%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 1-бензил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2,4-дион



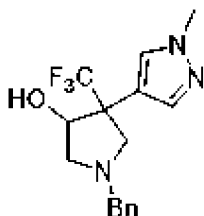
В раствор гидрида натрия (4,57 г, 114,15 ммоль, чистота 60%) в тетрагидрофуране (600 мл) по каплям добавляли этил-N-бензил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетил)-глицинат (30 г, 95,13 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 75°C в течение 16 часов. После охлаждения до 25°C гасили реакцию водой (500 мл). Концентрировали полученный раствор в вакууме для удаления тетрагидрофурана. Доводили pH до 6 при помощи HCl (1 М). Собирали твердые вещества путем фильтрования с получением 1-бензил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2,4-диона (16,5 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,43 (ушир., 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,21-7,38 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 2H). ЖХ-МС: m/z 270 [M+H]⁺.

Стадия 5: 1-бензил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)пирролидин-2,4-дион



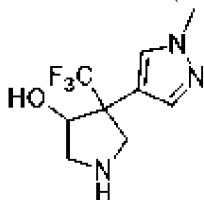
В перемешиваемый раствор 1-бензил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2,4-диона (75 г, 278,5 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1000 мл) по частям добавляли гидрид натрия (12,25 г, 306,3 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. По частям добавляли трифторметансульфонат 5-(трифторметил)-5H-дibenzo[b, d]тиофен-5-ия (112,33 г, 278,5 ммоль) при -55°C. Перемешивали реакционную смесь при -55°C в течение 1 часа и при 25°C еще 1 час. Гасили реакцию водой (5000 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3×5000 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×5000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% петролейного эфира и 90% этилацетата в качестве элюента с получением 1-бензил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)пирролидин-2,4-диона (2,2 г, выход 2%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,25-7,27 (m, 2H), 4,85 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4,63 (d, J=14,8 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (d, J=18,0 Гц, 0,5H), 3,79 (d, J=18,0 Гц, 0,5H). ЖХ-МС: m/z 338 [M+H]⁺.

Стадия 6: 1-бензил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ол



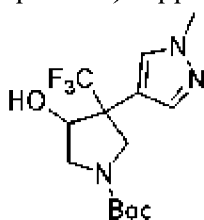
В перемешиваемую смесь 1-бензил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)-пирролидин-2,4-диона (2,5 г, 7,4 ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) по частям добавляли LiAlH_4 (898 мг, 23,7 ммоль) при 0°C . Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 0°C . При перемешивании добавляли воду (900 мг) и водный раствор NaOH (10%, 900 мг), после чего добавляли воду (900 мг). Фильтровали полученную смесь и концентрировали в вакууме с получением 1-бензил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (2 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: 4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ол



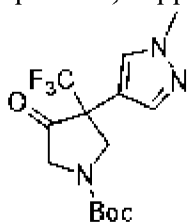
В перемешиваемую смесь 1-бензил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-пирролидин-3-ола (2 г, 6,15 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли HCl (1 н., 2 мл) и Pd/C (2 г, 10%). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 12 часов в атмосфере водорода. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ола (1,7 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: трет-бутил-4-гидрокси-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



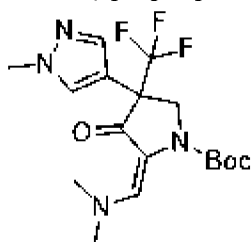
В перемешиваемую смесь 4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)-пирролидин-3-ола (1,7 г, 7,2 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли ТЭА (3,66 г, 36,1 ммоль) и $(\text{Vos})_2\text{O}$ (2,37 г, 10,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% петролейного эфира и 90% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-4-гидрокси-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, выход 50% за три стадии) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9: трет-бутил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



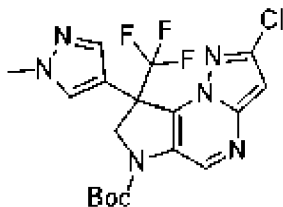
В перемешиваемую смесь трет-бутил-4-гидрокси-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,6 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли силикагель (770 мг) и РСС (771 мг, 3,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 12 часов. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 60% петролейного эфира и 40% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (420 мг, выход 35%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 334 $[M+H]^+$.

Стадия 10: трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат



Перемешивали смесь трет-бутил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 900,0 мкмоль) в ДМФА-ДМАА (1 мл) при 35°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС: m/z 389 $[M+H]^+$.

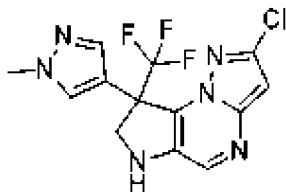
Стадия 11: трет-бутил-2-хлор-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(Е)-2-((диметиламино)метил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и 3-хлор-1Н-пиразол-5-амин (121 мг, 1,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 12 часов. После охлаждения до 25°C концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным

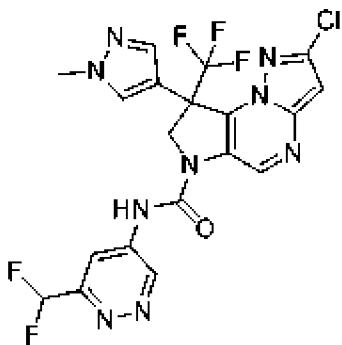
водным раствором NaHCO_3 (80 мл). Экстрагировали полученный раствор этилацетатом (3х 100 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением трет-бутил-2-хлор-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (80 мг, выход 20% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 12: 2-хлор-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин



В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-хлор-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксилата (80 мг, 180,6 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТФУК (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3х 40 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с использованием 95% дихлорметана и 5% метанола в качестве элюента с получением 2-хлор-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (50 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ : 8,32 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,31 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

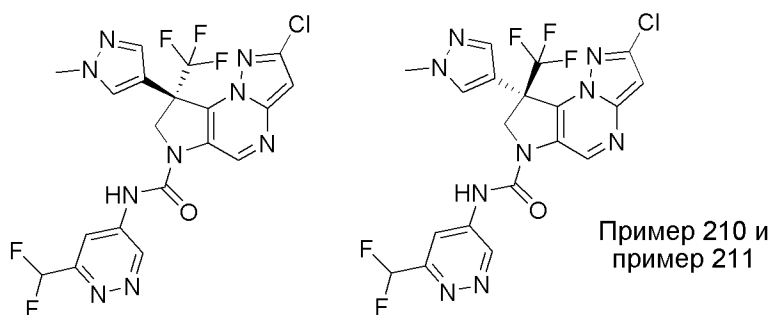
Стадия 13: 2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидин-6-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-хлор-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (60 мг, 175,1 мкмоль) и 6-(дифторметил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (стадия 8 **способа Q2**; 45 мг, 262,6

мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли ТЭА (53 мг, 525,2 мкмоль) и DPPA (51 мг, 210,1 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 2 часов. После охлаждения до 25°C концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 50% петролейного эфира и 50% этилацетата в качестве элюента с получением 80 мг неочищенного продукта. Подвергали неочищенный продукт очистке путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали собранные фракции с получением 2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида (53 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,93 (ушир., 1H), 9,50 (d, J=2,1 Гц, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25 (t, J=54,3 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,00 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,79 (d, J=11,1 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 514 [M+H]⁺.

Стадия 14: Разделение энантиомеров с получением (S)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида и (R)-2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамида



Подвергали 2-хлор-N-(6-(дифторметил)пиридазин-4-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(трифторметил)-7,8-дигидро-6H-пиразоло[1,5-a]пирроло[2,3-e]пиримидин-6-карбоксамид (50 мг, 97,3 мкмоль) очистке путем хиральной ВЭЖХ: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,1% МК)--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В в течение 13,25 минуты; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин): 9,79; RT2 (мин): 12,16; растворитель образца: MeOH:ДХМ=1:1; объем пробы: 1 мл; число циклов: 3. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый первым изомер с получением соединения согласно **примеру 210** (18,0 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали и лиофилизировали элюируемый вторым изомер с получением соединения согласно **примеру 211** (17,3 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества. Соединения согласно примерам 210 и 211 являются энантиомерами, но их абсолютная стереохимия еще не выяснена.

Пример 210: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,01 (ушир., 1H), 9,42-9,44 (m, 2H), 8,19 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,22 (t, J=54,3 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,00 (d,

$J=11,7$ Гц, 1H), 4,75 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 514 $[M+H]^+$.

Пример 211: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,01 (ушир., 1H), 9,42-9,45 (m, 2H), 8,19 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,22 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,00 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,75 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 514 $[M+H]^+$.

Биологические исследования

Исследования протеазы MALT1

Оценивали активность протеазы MALT1 в исследовании *in vitro* с использованием тетрапептида в качестве субстрата и полноразмерного белка MALT1 His-MALT1(1-824), выделенного и очищенного из клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом. Тетрапептидный субстрат представлял собой Ac-LRSR-AMC (SM Biochemicals), измеренная K_m составляла примерно 100 мкМ.

Конечный буфер для исследования включал 1 нМ (исследование 2) или 2 нМ (исследование 1) полноразмерного белка MALT1, 50 мкМ субстрата Ac-LRSR-AMC, 50 мМ Tris pH 7,5, 600 мМ цитрата натрия, 1 мМ DTT, 1 мМ ЭДТА и 0,05% БСА, проводили исследование в формате 384-луночного планшета с использованием черных планшетов для микротитрования с квадратными лунками (Optiplate 384-F, Perkin Elmer).

Растворяли исследуемые соединения в 100% ДМСО до концентрации маточного раствора 10 мМ, конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%. Предварительно инкубировали исследуемые соединения с белком MALT1 в течение 2 часов при комнатной температуре. После предварительной инкубации добавляли субстрат и измеряли сигнал флуоресценции с использованием Envision при длине волны возбуждения 355 нм и испускания 460 нм после 8-часовой инкубации при КТ. Усиление исследуемого сигнала в течение заданного периода было линейным и пропорциональным увеличению содержания фермента.

Переводили значения в единицах флуоресценции в остаточную активность в процентах с использованием контроля с высоким сигналом (НС, медианный сигнал флуоресценции в лунках, содержащих белок MALT1, субстрат и ДМСО) и контроля с низким сигналом (LC, медианный сигнал флуоресценции в лунках, содержащих только субстрат) при помощи приведенной ниже формулы:

$$\text{Остаточная активность, \%} = 100\% \times \frac{\text{Сигнал}_{\text{образец}} - \text{Сигнал}_{\text{LC}}}{\text{Сигнал}_{\text{НС}} - \text{Сигнал}_{\text{LC}}}$$

Получали значения IC_{50} и коэффициента Хилла при помощи Graph Pad Prism (Graph Pad Software, Inc, USA) с использованием нелинейного регрессионного анализа. Значения IC_{50} в отношении ингибирования MALT1 определенными соединениями, описанными в настоящем документе, приведены ниже в таблице А.

Исследования секреции IL10 человека

IL10 является одним из цитокинов, которые регулируются посредством активации передачи сигнала NF- κ B. Например, в клеточных линиях ABC-DLBCL активированная передача сигнала NF- κ B приводит к повышению секреции IL10. Было показано, что ингибирование передачи сигнала NF- κ B приводит к снижению секреции IL10.

Исследование 1: Высеивали клетки OCI-LY10 в IMEM, дополненную 20% эмбриональной бычьей сывороткой, в количестве 3×10^5 клеток на лунку в 96-луночные круглодонные планшеты (Corning 3799, Corning), обрабатывали 100 нл соединений, последовательно разбавленных в 3-раза, начиная с концентрации 10 мМ. Конечная концентрация носителя составляла 0,1% ДМСО во всех лунках. После 24-часовой инкубации переносили клетки в 96-луночные планшеты для ПЦР (Axygen: PCR-96-FLT-C) и центрифугировали, затем переносили 16 мкл клеточной питательной среды в планшеты HTRF и измеряли уровень IL10 при помощи наборов для исследования IL-10 человека (Cisbio) в формате HTRF. Переводили сигналы в значения остаточной активности в процентах с использованием контроля с высоким сигналом (НС, медианный сигнал в лунках, содержащих клетки, обработанные ДМСО) и контроля с низким сигналом (LC, медианный сигнал в лунках без клеток). Определяли значения IC₅₀ (нМ) при помощи подстановки в 4-параметрическую кривую и получали значения коэффициента Хилла при помощи Graph Pad Prism (Graph Pad S, Inc, USA) с использованием нелинейного регрессионного анализа.

Исследование 2: Высеивали клетки OCI-LY10 в IMEM, дополненную 20% эмбриональной бычьей сывороткой, в количестве $4,8 \times 10^5$ клеток на 160 мкл на лунку в 96-луночные культуральные планшеты с V-образным дном лунок (Corning, 3894), обрабатывали 120 нл соединений, последовательно разбавленных в 3 раза, начиная с концентрации 4 мМ. Конечная концентрация носителя составляла 0,075% ДМСО во всех лунках. После 24-часовой инкубации 3 раза промывали планшеты с предварительно нанесенным покрытием IL-10 человека (Meso Scale Discovery) PBST и откачивали 50 мкл питательной среды в планшет MSD и инкубировали при 4°C в течение ночи. Затем отбрасывали надосадочную жидкость и 3 раза промывали лунки PBST. Разбавляли антитело SULFO-TAG к IL-10 человека (50X) в 50 раз согласно протоколу Meso Scale, затем добавляли 25 мкл антитела SULFO-TAG к IL-10 человека (1X). После 2-часовой инкубации при КТ отбрасывали надосадочную жидкость и 3 раза промывали лунки PBST. Добавляли 2X буфер для считывания сигнала и анализировали сигнал на MSD Sector S600. Действие конкретного соединения на секрецию IL10 показано по сравнению с действием ДМСО, принятым за 100%. Определяли значения IC₅₀ (нМ) при помощи подстановки в 4-параметрическую кривую.

Биологическая активность определенных соединений в исследованиях, описанных выше, показана в таблице А. Диапазоны IC₅₀ в отношении MALT1 и IC₅₀ в клеточном исследовании секреции IL10 приведены далее: А обозначает IC₅₀ < 10 нМ; В обозначает 10 нМ ≤ IC₅₀ < 100 нМ; С обозначает 100 нМ ≤ IC₅₀ < 1000 нМ; D обозначает IC₅₀ ≥ 1000 нМ. НО означает, что в данном исследовании значение для конкретного соединения не определяли.

Таблица А. Значения IC₅₀ для отдельных соединений формулы (I)

№	IC ₅₀ , MALT1	IC ₅₀ , MALT1	IC ₅₀ , секреция IL-	IC ₅₀ , секреция IL-
---	--------------------------	--------------------------	---------------------------------	---------------------------------

пр.	[нМ] Исследование 1	[нМ] Исследование 2	10 [нМ] Исследование 1	10 [нМ] Исследование 2
1	В	В	В	В
2	А	НО	С	НО
3	В	НО	С	НО
4	А	В	В	НО
5	А	НО	С	НО
6	В	НО	С	НО
7	А	НО	В	НО
8	В	НО	С	НО
9	В	НО	Д	НО
10	А	НО	С	НО
11	В	НО	НО	НО
12	А	НО	В	НО
13	В	НО	С	НО
14	С	НО	НО	НО
15	В	НО	НО	НО
16	А	А	В	В
17	В	НО	НО	НО
18	А	А	В	НО
19	А	НО	С	НО
20	В	НО	С	НО
21	А	А	В	НО
22	В	НО	НО	НО
23	В	НО	НО	НО
24	А	А	В	НО
25	А	А	В	НО
26	А	А	В	НО
27	А	А	В	НО
28	В	НО	НО	НО
29	А	В	В	НО
30	В	НО	НО	НО
31	В	НО	НО	НО
32	А	А	В	НО
33	В	НО	С	НО
34	А	НО	В	НО
35	А	А	В	В
36	А	А	В	НО
37	С	С	НО	НО
38	В	НО	С	НО
39	А	А	В	В
40	А	А	В	В
41	А	А	В	НО
42	В	В	С	НО

43	B	HO	C	HO
44	A	HO	B	HO
45	B	HO	B	HO
46	B	HO	HO	HO
47	B	HO	C	HO
48	A	HO	B	HO
49	A	HO	B	B
50	B	HO	HO	HO
51	B	HO	HO	HO
52	A	HO	B	HO
53	HO	C	HO	HO
54	D	C	HO	HO
55	HO	B	HO	HO
56	HO	C	HO	HO
57	HO	A	B	HO
58	HO	B	HO	HO
59	HO	B	B	HO
60	HO	A	B	HO
61	HO	B	C	HO
62	HO	B	B	HO
63	HO	A	B	HO
64	HO	B	B	HO
65	HO	B	HO	B
66	HO	A	C	HO
67	HO	C	HO	HO
68	HO	B	HO	C
69	HO	B	HO	B
70	HO	A	C	HO
71	HO	A	C	HO
72	HO	B	C	HO
73	HO	B	B	HO
74	HO	B	B	HO
75	HO	B	C	HO
76	HO	A	B	HO
77	HO	A	B	HO
78	HO	C	HO	HO
79	HO	A	B	HO
80	HO	C	HO	HO
81	HO	C	HO	HO
82	HO	B	C	HO
83	HO	A	C	HO
84	HO	B	C	HO
85	HO	A	C	HO
86	HO	A	HO	B

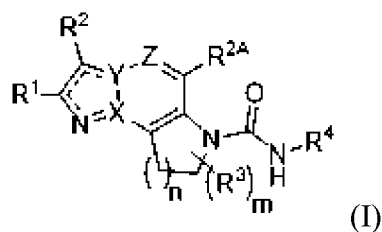
87	HO	A	HO	B
88	HO	B	HO	B
89	HO	C	HO	HO
90	HO	B	HO	HO
91	HO	A	HO	B
92	HO	A	HO	B
93	HO	B	HO	B
94	HO	C	HO	HO
95	HO	B	HO	B
96	HO	B	HO	C
97	HO	A	HO	B
98	HO	B	HO	C
99	HO	C	HO	HO
100	HO	C	HO	HO
101	HO	C	HO	HO
102	HO	C	HO	HO
103	HO	C	HO	HO
104	HO	A	B	B
105	HO	C	HO	HO
106	HO	B	HO	HO
107	HO	B	HO	HO
108	HO	D	HO	HO
109	HO	C	HO	HO
110	HO	C	HO	HO
111	HO	B	B	B
112	HO	C	HO	HO
113	HO	B	C	B
114	HO	D	HO	HO
115	HO	B	B	B
116	HO	A	B	B
117	HO	C	HO	HO
118	HO	B	HO	HO
119	HO	B	HO	HO
120	HO	D	HO	HO
121	HO	B	HO	HO
122	HO	A	B	B
123	HO	B	B	B
124	HO	D	HO	HO
125	HO	A	B	B
126	HO	A	B	B
127	HO	A	B	B
128	HO	A	B	B
129	HO	B	HO	HO
130	HO	C	HO	HO

131	HO	B	HO	HO
132	HO	C	HO	HO
133	HO	B	C	B
134	HO	B	C	B
135	HO	C	HO	HO
136	HO	A	B	B
137	HO	D	HO	HO
138	HO	B	HO	HO
139	HO	D	HO	HO
140	HO	A	C	B
141	HO	D	HO	HO
142	HO	B	HO	HO
143	HO	C	HO	HO
144	HO	B	C	B
145	HO	C	HO	HO
146	HO	A	C	C
147	HO	D	HO	HO
148	HO	C	HO	HO
149	HO	A	B	B
150	HO	A	B	B
151	HO	A	B	B
152	HO	A	B	B
153	HO	B	D	C
154	HO	C	HO	HO
155	HO	C	HO	HO
156	HO	D	HO	HO
157	HO	C	HO	HO
158	HO	D	HO	HO
159	HO	B	HO	HO
160	HO	D	HO	HO
161	HO	C	HO	HO
162	HO	B	HO	HO
163	HO	D	HO	HO
164	HO	C	HO	HO
165	HO	D	HO	HO
166	HO	D	HO	HO
167	HO	D	HO	HO
168	HO	D	HO	HO
169	HO	D	HO	HO
170	HO	D	HO	HO
171	HO	D	HO	HO
172	HO	C	HO	HO
173	HO	D	HO	HO
174	HO	D	HO	HO

175	HO	D	HO	HO
176	HO	D	HO	HO
177	HO	D	HO	HO
178	HO	D	HO	HO
179	HO	D	HO	HO
180	HO	C	HO	HO
181	HO	A	B	B
182	HO	D	HO	HO
183	HO	B	B	B
184	HO	B	B	B
185	HO	D	HO	HO
186	HO	D	HO	HO
187	HO	D	HO	HO
188	HO	B	C	B
189	HO	C	HO	HO
190	HO	D	HO	HO
191	HO	A	B	B
192	HO	D	HO	HO
193	HO	B	HO	HO
194	HO	D	HO	HO
195	HO	B	HO	HO
196	HO	D	HO	HO
197	HO	D	HO	HO
198	HO	B	HO	HO
199	HO	D	HO	HO
200	HO	D	HO	HO
201	HO	A	B	B
202	HO	B	C	B
203	HO	C	HO	HO
204	HO	B	B	B
205	HO	A	B	B
206	HO	D	HO	HO
207	HO	D	HO	HO
208	HO	D	HO	HO
209	HO	D	HO	HO
210	HO	D	HO	HO
211	HO	B	HO	HO

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

каждый --- представляет собой простую или двойную связь;

X представляет собой N или C;

Y представляет собой N или C;

Z представляет собой N или CR⁵;

причем если один из X и Y представляет собой N, то другой из X и Y представляет собой C;

n равен 1, 2 или 3;

R¹ представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил, -NR^AR^B или C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и C1-C3 алкокси;

R² представляет собой водород, амино или галоген;

R^{2A} представляет собой водород, галоген или C1-C6 алкил;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, гидроксил, циано, C3-C6 циклоалкил, -NR^AR^B, 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом; C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси или C1-C3 галогеналкил; или два R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены с образованием оксогруппы или C3-C8 циклоалкила;

m равен 0, 1, 2 или 3;

R⁴ представляет собой фенил, нафтил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный гетероциклил или C3-C8 циклоалкил; причем каждая группа R⁴ необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из R⁶;

R⁵ представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкил, -NR^CR^D или C1-C3 алкил; и

каждый R⁶ независимо выбран из галогена; циано; гидроксила; -CO₂H; -N=(S=O)(C1-C3 алкил)₂, -S(=O)_p(C1-C3 алкила), -NR^ER^F; -(C=O)NR^ER^F; C1-C3 алкокси, необязательно замещенного амино, гидроксилом или -(C=O)NR^ER^F; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными R^X; C1-C3 алкила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, -NR^ER^F, C1-C3 алкокси и C3-C6 циклоалкила; C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного гидроксилом; и -(Q)_q-3-8-членного

гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами;

p равен 1 или 2;

Q представляет собой -O- или -NH-;

q равен 0 или 1;

каждый R^X независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, amino, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, C1-C3 галогеналкила или C1-C6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C1-C3 алкокси и $-NR^G R^H$;

R^A , R^B , R^C , R^D независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил, или R^A и R^B , или R^C и R^D совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила; и

R^E , R^F , R^G и R^H независимо представляют собой водород, C1-C3 алкил или C3-C6 циклоалкил, или R^E и R^F , или R^G и R^H совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой C, и Y представляет собой C.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой N, и Y представляет собой C.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой C, и Y представляет собой N.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что Z представляет собой N.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что Z представляет собой CR^5 .

7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой галоген.

9. Соединение по любому из пп. 1-6 и 8, отличающееся тем, что R^1 представляет собой хлор.

10. Соединение по любому из пп. 1-6 и 8, отличающееся тем, что R^1 представляет собой фтор.

11. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циано.

12. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой гидроксил.

13. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C1-C3 алкокси.

14. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C1-C3 галогеналкокси.
15. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C1-C3 галогеналкил.
16. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-NR^A R^B$.
17. Соединение по любому из пп. 1 или 16, отличающееся тем, что R^A и R^B независимо представляют собой водород или C1-C3 алкил.
18. Соединение по любому из пп. 1 или 16-17, отличающееся тем, что один из R^A и R^B представляет собой водород, и другой из R^A и R^B представляет собой C1-C3 алкил.
19. Соединение по любому из пп. 1 или 16-17, отличающееся тем, что R^A и R^B оба представляют собой водород.
20. Соединение по любому из пп. 1 или 16-17, отличающееся тем, что R^A и R^B оба представляют собой C1-C3 алкил.
21. Соединение по любому из пп. 1 или 16-17, отличающееся тем, что R^A и R^B совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла.
22. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и C1-C3 алкокси.
23. Соединение по любому из пп. 1-6 и 22, отличающееся тем, что R^1 представляет собой незамещенный C1-C3 алкил.
24. Соединение по любому из пп. 1-6 и 22, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C1-C3 алкил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и C1-C3 алкокси.
25. Соединение по любому из пп. 1-24, отличающееся тем, что R^2 представляет собой водород.
26. Соединение по любому из пп. 1-24, отличающееся тем, что R^2 представляет собой галоген.
27. Соединение по любому из пп. 1-24, отличающееся тем, что R^2 представляет собой amino.
28. Соединение по любому из пп. 1-27, отличающееся тем, что R^{2A} представляет собой водород.
29. Соединение по любому из пп. 1-27, отличающееся тем, что R^{2A} представляет собой галоген.
30. Соединение по любому из пп. 1-27, отличающееся тем, что R^{2A} представляет собой C1-C6 алкил.
31. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что n равен 1.
32. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что n равен 2.
33. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что n равен 3.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 1.
35. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2.
36. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 3.
37. Соединение по любому из пп. 1-36, отличающееся тем, что каждый R^3 независимо представляет собой галоген, циано, C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано, C1-C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси.
38. Соединение по любому из пп. 1-37, отличающееся тем, что каждый R^3 независимо представляет собой C3-C6 циклоалкил, C1-C3 алкил, необязательно замещенный C1-C3 алкокси или циано, C1-C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси.
39. Соединение по любому из пп. 1-38, отличающееся тем, что каждый R^3 независимо представляет собой незамещенный C1-C3 алкил или C1-C3 галогеналкил.
40. Соединение по любому из пп. 1-38, отличающееся тем, что каждый R^3 независимо представляет собой циклопропил, метил, необязательно замещенный метокси, трифторметил, метокси или трифторметокси.
41. Соединение по любому из пп. 1-38, отличающееся тем, что каждый R^3 независимо представляет собой циклопропил, метил, метоксиметил или трифторметил.
42. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 1, и R^3 представляет собой метил, метоксиметил, трифторметил или циклопропил.
43. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и каждый R^3 представляет собой метил.
44. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и каждый R^3 представляет собой трифторметил.
45. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и один R^3 представляет собой метил, и другой R^3 представляет собой трифторметил.
46. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и один R^3 представляет собой метоксиметил, и другой R^3 представляет собой трифторметил.
47. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и один R^3 представляет собой метил, и другой R^3 представляет собой циклопропил.
48. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и один R^3 представляет собой метоксиметил, и другой R^3 представляет собой циклопропил.
49. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и один R^3 представляет собой трифторметил, и другой R^3 представляет собой циклопропил.
50. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и один R^3 представляет собой метил, и другой R^3 представляет собой метокси.
51. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и один R^3 представляет собой циклопропил, и другой R^3 представляет собой метокси.
52. Соединение по любому из пп. 1-33, 35-41 или 43-51, отличающееся тем, что указанные группы R^3 являются геминальными.

53. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и два R^3 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, объединены с образованием оксогруппы.

54. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 2, и два R^3 объединены с образованием C3-C8 циклоалкила.

55. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что m равен 0.

56. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^6 .

57. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой незамещенный фенил.

58. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой фенил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^6 .

59. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^6 .

60. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой незамещенный нафтил.

61. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой нафтил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^6 .

62. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^6 .

63. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил.

64. Соединение по любому из пп. 1-55 и 62, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^6 .

65. Соединение по любому из пп. 1-55 или 62, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^6 .

66. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что указанный 5-6-членный гетероарил представляет собой 3-пиридил, 4-пиридил или 4-пиридазинил.

67. Соединение по любому из пп. 63-65, отличающееся тем, что указанный 5-6-членный гетероарил представляет собой 3-пиридил или 4-пиридил.

68. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C3-C8 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^6 .

69. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^6 .

70. Соединение по любому из пп. 1-55 или 69, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^6 .

71. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой галоген.

72. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой хлор.

73. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой циано.

74. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой гидроксил.

75. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-CO_2H$.

76. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-N=(S=O)(C1-C3 \text{ алкил})_2$ или $-S(=O)_p(C1-C3 \text{ алкил})$.

77. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 76, отличающееся тем, что p равен 1.

78. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 76, отличающееся тем, что p равен 2.

79. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-NR^E R^F$.

80. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-(C=O)NR^E R^F$.

81. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 79-80, отличающееся тем, что R^E и R^F независимо представляют собой водород или C1-C3 алкил.

82. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 79-81, отличающееся тем, что один из R^E и R^F представляет собой водород, и другой из R^E и R^F представляет собой C1-C3 алкил.

83. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 79-81, отличающееся тем, что R^E и R^F оба представляют собой водород.

84. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 79-81, отличающееся тем, что R^E и R^F оба представляют собой C1-C3 алкил.

85. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 79-80, отличающееся тем, что R^E и R^F совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного C1-C3 алкилом или C1-C3 алкокси.

86. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкокси, необязательно замещенный amino, гидроксилом или $-(C=O)NR^E R^F$.

87. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 86, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой незамещенный C1-C3 алкокси.

88. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 86, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкокси, замещенный amino или гидроксилом.

89. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 галогеналкил.

90. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой дифторметил.

91. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 галогеналкокси.

92. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^X .

93. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 92, отличающееся тем, что каждый R^X независимо выбран из циано, гидроксила, C1-C3 алкокси или C1-C6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C1-C3 алкокси и $-NR^G R^H$.

94. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 92, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил.

95. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 92, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой 1,2,3-триазол-2-ил.

96. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой C1-C3 алкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, $-NR^E R^F$, C1-C3 алкокси и C3-C6 циклоалкила.

97. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный гидроксилом.

98. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62 или 64-69, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^6 представляет собой $-(Q)_q$ -3-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами.

99. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 98, отличающееся тем, что q равен 0.

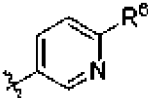
100. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69 или 98, отличающееся тем, что q равен 1.

101. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69, 98 или 100, отличающееся тем, что Q представляет собой -O-.

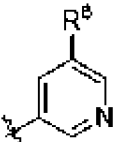
102. Соединение по любому из пп. 1-56, 58-59, 61-62, 64-69, 98 или 100, отличающееся тем, что Q представляет собой -NH-.

103. Соединение по любому из пп. 1-55, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 3-пиридил или 4-пиридил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^6 .

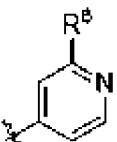
104. Соединение по любому из пп. 1-55 или 103, отличающееся тем, что R^4

представляет собой , где волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

105. Соединение по любому из пп. 1-55 или 103, отличающееся тем, что R^4

представляет собой , где волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

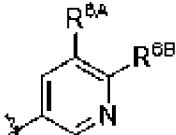
106. Соединение по любому из пп. 1-55 или 103, отличающееся тем, что R^4

представляет собой , где волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

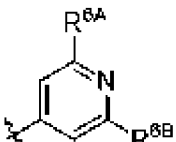
107. Соединение по любому из пп. 103-106, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из циано, галогена, C1-C3 галогеналкила и C1-C3 алкокси.

108. Соединение по любому из пп. 103-107, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из циано, хлора, дифторметила, трифторметила и метокси.

109. Соединение по любому из пп. 1-55 или 103, отличающееся тем, что R^4

представляет собой , где волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

110. Соединение по любому из пп. 1-55 или 103, отличающееся тем, что R^4

представляет собой , где волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

111. Соединение по пп. 109 или 110, отличающееся тем, что

R^{6A} выбран из группы, состоящей из: циано, галогена, незамещенного C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и C1-C3 галогеналкила; и

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного циано, гидроксилом, $-N=(S=O)(C1-C3 \text{ алкил})_2$, C1-C3 алкокси, C1-C3 алкилом, необязательно замещенным 1-2 заместителями, независимо выбранным из

гидроксила, C1-C3 алкокси и $-NR^G R^H$ или amino; $-(C=O)NR^E R^F$; C1-C3 алкокси; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; циано; C1-C3 алкила; и $-(Q)_q$ -3-8-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C1-C3 алкилами.

112. Соединение по любому из пп. 109-111, отличающееся тем, что

R^{6A} выбран из группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, дифторметила, трифторметила; и

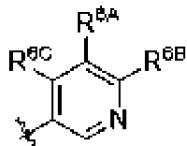
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-гидроксиметил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(1,2-дигидроксиэтил)-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(1-гидроксиэтил)-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метоксиметил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-метокси-1,2,3-триазол-2-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 4-диметиламинометил-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-4-он-2-ила, тетразол-5-ила, 2-метилтетразол-5-ила, 1-метилтетразол-5-ила, имидазол-1-ила, пиразол-1-ила, 5-цианопиразол-1-ила, 1-метилимидазол-3-ила, 1-метил-5-аминоимидазол-3-ила, 3-метилимидазол-2-он-1-ила, 1-метилпиразол-3-ила, 1-метилпиразол-5-ила, пиррол-1-ила, тиазол-2-ила, изотиазолидин-2-ил-1,1-диоксида, пирролидин-2-он-1-ила, оксазол-2-ила, оксадиазол-2-ила, 2-аминопиримидин-4-ила, 2-тетрагидрофуранила, $-(C=O)4$ -метилпиперазин-1-ила, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-(C=O)NHCH_3$, $-N=(S=O)(метил)_2$, метокси, этокси, дифторметокси, метила, циано.

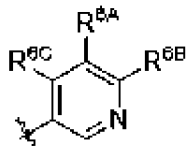
113. Соединение по любому из пп. 109-112, отличающееся тем, что

R^{6A} выбран из группы, состоящей из: циано, хлора и трифторметила; и

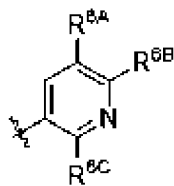
R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила и 1,2,4-триазол-4-он-2-ила.

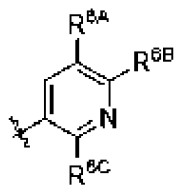
114. Соединение по любому из пп. 1-55 или 103, отличающееся тем, что R^4



представляет собой , где волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

115. Соединение по любому из пп. 1-55 или 103, отличающееся тем, что R^4



представляет собой , где волнистая линия пересекает связь, которая соединяет его с фрагментом $-C(=O)NH-$ в формуле (I).

116. Соединение по пп. 114 или 115, отличающееся тем, что

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и C1-C3 галогеналкила;

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного циано, C1-C3 алкилом или амино; $-(C=O)NR^{ERF}$; C1-C3 алкокси; C1-C3 галогеналкила; C1-C3 галогеналкокси; циано; и C1-C3 алкила; и

R^{6C} выбран группы, состоящей из: циано, галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и C1-C3 галогеналкила.

117. Соединение по любому из пп. 114-116, отличающееся тем, что

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, трифторметила;

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила, 1,2,4-триазол-4-он-2-ила, тетразол-5-ила, 2-метилтетразол-5-ила, 1-метилтетразол-5-ила, имидазол-1-ила, 1-метилимидазол-3-ила, 1-метил-5-аминоимидазол-3-ила, 3-метилимидазол-2-он-1-ила, 1-метилпиразол-3-ила, 1-метилпиразол-5-ила, пиррол-1-ила, тиазол-2-ила, изотиазолидин-2-ил-1,1-диоксида, пирролидин-2-он-1-ила, оксазол-2-ила, оксадиазол-2-ила, 2-аминопиримидин-4-ила, $-(C=O)-4$ -метилпиперазин-1-ила, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-(C=O)NHCH_3$, метокси, этокси, дифторметокси, метила, циано; и

R^{6C} выбран из группы, состоящей из: циано, фтора, хлора, метила, этила, метокси, метила и трифторметила.

118. Соединение по любому из пп. 114-117, отличающееся тем, что

R^{6A} выбран группы, состоящей из: циано, хлора и трифторметила;

R^{6B} выбран из группы, состоящей из: 1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-1,2,3-триазол-1-ила, 4-амино-1,2,3-триазол-2-ила, 5-циано-1,2,3-триазол-1-ила, 1,2,3-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-амино-1,2,4-триазол-1-ила, 1-метил-5-амино-1,2,4-триазол-3-ила и 1,2,4-триазол-4-он-2-ила; и

R^{6C} выбран из группы, состоящей из: циано, хлора, метила и трифторметила.

119. Соединение по любому из пп. 1-4 или 6-118, отличающееся тем, что R^5 представляет собой водород.

120. Соединение по любому из пп. 1-4 или 6-118, отличающееся тем, что R^5 представляет собой галоген.

121. Соединение по любому из пп. 1-4, 6-118 или 120, отличающееся тем, что указанный галоген представляет собой фтор.

122. Соединение по любому из пп. 1-4 или 6-118, отличающееся тем, что R^5 представляет собой циано.

123. Соединение по любому из пп. 1-4 или 6-118, отличающееся тем, что R^5 представляет собой гидроксил.

124. Соединение по любому из пп. 1-4 или 6-118, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C1-C3 алкокси.

125. Соединение по любому из пп. 1-4 или 6-118, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C1-C3 галогеналкокси.

126. Соединение по любому из пп. 1-4 или 6-118, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C1-C3 галогеналкил.

127. Соединение по любому из пп. 1-4 или 6-118, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-NR^C R^D$.

128. Соединение по любому из пп. 1-4, 6-118 или 127, отличающееся тем, что R^C и R^D независимо представляют собой водород или C1-C3 алкил.

129. Соединение по любому из пп. 1-4, 6-118 или 127-128, отличающееся тем, что один из R^C и R^D представляет собой водород, и другой из R^C и R^D представляет собой C1-C3 алкил.

130. Соединение по любому из пп. 1-4, 6-118 или 127-128, отличающееся тем, что R^C и R^D оба представляют собой водород.

131. Соединение по любому из пп. 1-4, 6-118 или 127-128, отличающееся тем, что R^C и R^D оба представляют собой C1-C3 алкил.

132. Соединение по любому из пп. 1-4, 6-118 или 127-128, отличающееся тем, что R^C и R^D совместно с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 4-6-членного гетероцикла.

133. Соединение по любому из пп. 1-4 или 6-118, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C1-C3 алкил.

134. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

X представляет собой N;

Y представляет собой C;

Z представляет собой N;

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой водород;

R^{2A} представляет собой водород;

m равен 2, и R^3 независимо представляют собой незамещенный C1-C3 алкил или C1-C3 галогеналкил;

n равен 1; и

R^4 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из C1-C3 галогеналкила, и 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^X .

135. Соединение по п. 134, отличающееся тем, что R^1 представляет собой хлор или фтор.

136. Соединение по любому из пп. 134-135, отличающееся тем, что R^2 представляет

собой водород.

137. Соединение по любому из пп. 134-136, отличающееся тем, что R^{2A} представляет собой водород.

138. Соединение по любому из пп. 134-137, отличающееся тем, что каждый R^3 является геминальным.

139. Соединение по любому из пп. 134-138, отличающееся тем, что один R^3 представляет собой незамещенный C1-C3 алкил, и другой R^3 представляет собой C1-C3 галогеналкил.

140. Соединение по любому из пп. 134-139, отличающееся тем, что один R^3 представляет собой метил, и другой R^3 представляет собой трифторметил.

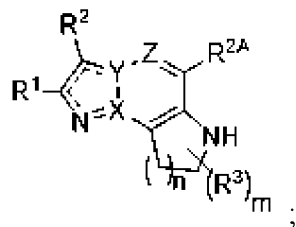
141. Соединение по любому из пп. 134-140, отличающееся тем, что R^4 представляет собой замещенный 6-членный гетероарил.

142. Соединение по любому из пп. 134-141, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный 1,2,3-триазилом.

143. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, приведенных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемых солей.

144. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

145. Способ получения соединения по любому из пп. 1-143, включающий:
приведение соединения формулы (I-A)



во взаимодействие с R^4-NH_2 ;

с получением соединения по любому из пп. 1-143.

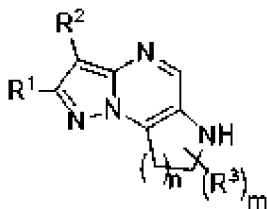
146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что приведение соединения формулы (I-A) во взаимодействие с R^4-NH_2 включает приведение одного из соединений формулы (I-A) и R^4-NH_2 во взаимодействие с эквивалентом карбонила, выбранным из трифосгена и бис(трихлорметил)карбоната, с получением промежуточного соединения, и затем приведение другого из соединений формулы (I-A) и R^4-NH_2 во взаимодействие с указанным промежуточным соединением.

147. Способ по п. 146, включающий приведение R^4-NH_2 во взаимодействие с эквивалентом карбонила, выбранным из трифосгена и бис(трихлорметил)карбоната, с получением промежуточного соединения, и затем приведение соединения формулы (I-A) во взаимодействие с указанным промежуточным соединением.

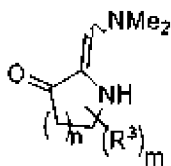
148. Способ по любому из пп. 145-147, отличающийся тем, что указанный эквивалент карбонила представляет собой трифосген.

149. Способ по любому из пп. 145-147, отличающийся тем, что указанный эквивалент карбонила представляет собой бис(трихлорметил)карбонат.

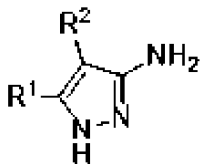
150. Способ по любому из пп. 145-149, отличающийся тем, что указанное соединение формулы (I-A) представляет собой соединение формулы (I-A-N):



151. Способ по п. 150, включающий приведение соединения формулы (I-A-N-i)



во взаимодействие с соединением формулы (I-A-N-ii)

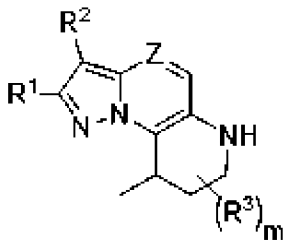


с получением соединения формулы (I-A-N).

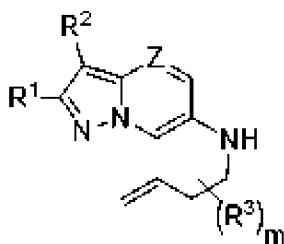
152. Способ по п. 151, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы (I-A-N-i) с соединением формулы (I-A-N-ii) проводят в присутствии кислоты.

153. Способ по п. 152, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой хлороводородную кислоту или уксусную кислоту.

154. Способ по любому из пп. 145-149, отличающийся тем, что указанное соединение формулы (I-A) представляет собой соединение формулы (I-A-M):



155. Способ по п. 154, включающий взаимодействие соединения формулы (I-A-M-i)



с получением соединения формулы (I-A-M).

156. Способ по п. 155, отличающийся тем, что указанное соединение формулы (I-A-M-i) приводят во взаимодействие с солью железа, силаном, пероксидом и кислотой с получением соединения формулы (I-A-M).

157. Способ по п. 156, отличающийся тем, что указанная соль железа представляет собой (Z)-4-оксопент-2-ен-2-олат железа (III).

158. Способ по любому из пп. 155-157, отличающийся тем, что указанный силан представляет собой фенилсилан.

159. Способ по любому из пп. 155-158, отличающийся тем, что указанный пероксид представляет собой 2-трет-бутилперокси-2-метилпропан.

160. Способ по любому из пп. 155-159, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой 2,2,2-трифторуксусную кислоту.

161. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

162. Способ лечения рака, связанного с путем комплекса CBM, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

163. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) идентификацию рака в качестве рака, связанного с путем комплекса CBM; и

(b) введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

164. Способ по п. 163, отличающийся тем, что указанная стадия идентификации рака у субъекта в качестве рака, связанного с путем комплекса CBM, включает проведение исследования для обнаружения нарушения регуляции гена, связанного с путем комплекса CBM, белка протеазы, связанного с путем комплекса CBM, или экспрессии или активности или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта.

165. Способ по пп. 163 или 164, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

166. Способ по п. 165, отличающийся тем, что указанный образец представляет собой образец для биопсии.

167. Способ по любому из пп. 164-166, отличающийся тем, что указанное исследование выбрано из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, иммуносорбентного ферментного анализа и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

168. Способ по п. 167, отличающийся тем, что указанное секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование нового поколения.

169. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:
введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145 субъекту, у которого выявлен рак, связанный с путем комплекса CBM.

170. Способ по любому из пп. 162-169, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с путем комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, рака, связанного с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, рака, связанного с компонентом комплекса CBM, рака, связанного с субстратом протеазы MALT1, рака, связанного с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, рака, связанного с компонентом пути JNK после комплекса CBM, и их комбинации.

171. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с CD28, рака, связанного с BCR, рака, связанного с HER1, рака, связанного с HER2, и их комбинаций.

172. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, представляет собой рак, связанный с протеинкиназой C-бета (PKCβ), рак, связанный с протеинкиназой C-тета (PKCθ), или их комбинацию.

173. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с компонентом комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с MALT1, рака, связанного с CARD11, рака, связанного с CARD14, рака, связанного с CARD10, рака, связанного с CARD9, рака, связанного с BCL10, и их комбинаций.

174. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с компонентом комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с MALT1, рака, связанного с CARD11, рака, связанного с BCL10, и их комбинаций.

175. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с субстратом протеазы MALT1, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с BCL10, рака, связанного с A20, рака, связанного с CYLD, рака, связанного с RelB, рака, связанного с регназой 1, рака, связанного с роквином-1, рака, связанного с HOIL1, рака, связанного с NIK, рака, связанного с LIMA1α, и их комбинации.

176. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с субстратом протеазы MALT1, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с BCL10, рака, связанного с A20, рака, связанного с CYLD, и их комбинаций.

177. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с

компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с TAK1, рака, связанного с TRAF6, рака, связанного с TAB1, рака, связанного с TAB2, рака, связанного с TAB3, рака, связанного с MKK7, рака, связанного с IKKα, рака, связанного с IKKβ, рака, связанного с IKKγ, рака, связанного с IκBα, рака, связанного с p50, рака, связанного с p65 (RelA), рака, связанного с c-Rel, и их комбинаций.

178. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, представляет собой рак, связанный с IKKγ.

179. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с компонентом пути JNK после комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с JNK1, рака, связанного с JNK2, рака, связанного с JNK3, рака, связанного с фактором транскрипции MYD88, рака, связанного с фактором транскрипции AP-1, и их комбинаций.

180. Способ по любому из пп. 162-169, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с путем комплекса CBM, представляет собой рак, связанный с MALT1.

181. Способ по п. 180, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с MALT1, включает слияние IAP2-MALT1.

182. Способ по п. 180, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с MALT1, включает слияние IGH-MALT1.

183. Способ лечения рака, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с MALT1, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

184. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) определение того, что рак связан с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности или уровня любого из них; и

(b) введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

185. Способ по п. 184, отличающийся тем, что указанная стадия определения того, что рак у субъекта представляет собой рак, связанный с MALT1, включает проведение исследования для обнаружения нарушения регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1 или экспрессии или активности или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта.

186. Способ по пп. 184 или 185, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

187. Способ по п. 186, отличающийся тем, что указанный образец представляет собой образец для биопсии.

188. Способ по любому из пп. 185-187, отличающийся тем, что указанное исследование выбрано из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, иммуносорбентного ферментного анализа и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

189. Способ по п. 188, отличающийся тем, что указанное секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование нового поколения.

190. Способ подавления метастазов у субъекта, страдающего от рака, нуждающегося в указанном лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

191. Способ по п. 190, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак, связанный с путем комплекса CBM.

192. Способ по п. 191, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с путем комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, рака, связанного с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, рака, связанного с компонентом комплекса CBM, рака, связанного с субстратом протеазы MALT1, рака, связанного с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, рака, связанного с компонентом пути JNK после комплекса CBM, и их комбинации.

193. Способ по п. 192, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с CD28, рака, связанного с BCR, рака, связанного с HER1, рака, связанного с HER2, и их комбинаций.

194. Способ по п. 192, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, представляет собой рак, связанный с протеинкиназой C-бета (PKCβ), рак, связанный с протеинкиназой C-тета (PKCθ), или их комбинацию.

195. Способ по п. 192, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с компонентом комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с MALT1, рака, связанного с CARD11, рака, связанного с CARD14, рака, связанного с CARD10, рака, связанного с CARD9, рака, связанного с BCL10, и их комбинаций.

196. Способ по п. 192, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с компонентом комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с MALT1, рака, связанного с CARD11, рака, связанного с BCL10, и их комбинаций.

197. Способ по п. 192, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с субстратом протеазы MALT1, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с BCL10, рака, связанного с A20, рака, связанного с CYLD, рака, связанного с RelB, рака, связанного с релгазой 1, рака, связанного с роквином-1, рака, связанного с HOIL1, рака, связанного с NIK, рака, связанного с LIMA1α, и их комбинации.

198. Способ по п. 192, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с субстратом протеазы MALT1, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с BCL10, рака, связанного с A20, рака, связанного с CYLD, и их комбинаций.

199. Способ по п. 192, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака,

связанного с TAK1, рака, связанного с TRAF6, рака, связанного с TAB1, рака, связанного с TAB2, рака, связанного с TAB3, рака, связанного с MKK7, рака, связанного с IKK α , рака, связанного с IKK β , рака, связанного с IKK γ , рака, связанного с I κ B α , рака, связанного с p50, рака, связанного с p65 (RelA), рака, связанного с c-Rel, и их комбинаций.

200. Способ по п. 192, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с компонентом пути NF- κ B после комплекса CBM, представляет собой рак, связанный с IKK γ .

201. Способ по п. 192, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с компонентом пути JNK после комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с JNK1, рака, связанного с JNK2, рака, связанного с JNK3, рака, связанного с фактором транскрипции MYD88, рака, связанного с фактором транскрипции AP-1, и их комбинаций.

202. Способ по п. 191, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с путем комплекса CBM, представляет собой рак, связанный с MALT1.

203. Способ по п. 202, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с MALT1, включает слияние IAP2-MALT1.

204. Способ по п. 202, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с MALT1, включает слияние IGH-MALT1.

205. Способ по любому из пп. 161-204, дополнительно включающий проведение дополнительной терапии или введение терапевтического агента субъекту.

206. Способ по п. 205, отличающийся тем, что указанная дополнительная терапия или терапевтический агент выбраны из лучевой терапии, цитотоксических химиотерапевтических средств, терапевтических средств, нацеленных на протеазу, терапевтических средств, нацеленных на киназу, модуляторов апоптоза, ингибиторов сигнальной трансдукции, способов терапии, нацеленных на иммунную систему, и способов терапии, нацеленных на ангиогенез.

207. Способ по пп. 205 или 206, отличающийся тем, что указанное соединение по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 145, и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде отдельных дозировок.

208. Способ по пп. 205 или 206, отличающийся тем, что указанное соединение по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 145, и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных дозировок последовательно в любом порядке.

209. Способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

210. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса CBM, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного

количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

211. Способы лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) идентификацию рака в качестве заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса CBM; и

(b) введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

212. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145 субъекту, у которого выявлено заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM.

213. Способ по любому из пп. 210-212, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой аутоиммунное заболевание.

214. Способ по любому из пп. 210-212, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой воспалительное заболевание.

215. Способ по любому из пп. 210-214, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с путем комплекса CBM, выбран из группы, состоящей из рака, связанного с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, заболевания или нарушения, связанного с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, рака, связанного с компонентом комплекса CBM, рака, связанного с субстратом протеазы MALT1, заболевания или нарушения, связанного с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, заболевания или нарушения, связанного с компонентом пути JNK после комплекса CBM, и их комбинации.

216. Способ по любому из пп. 210-214, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой заболевание или нарушение, связанное с MALT1.

217. Способ лечения аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано аутоиммунное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

218. Способ лечения аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано аутоиммунное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

219. Способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(a) определение того, что аутоиммунное нарушение связано с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности или уровня любого из них; и

(b) введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

220. Способ лечения аутоиммунного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145 субъекту, у которого определено аутоиммунное нарушение, связанное с MALT1.

221. Способ лечения воспалительного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

222. Способ лечения воспалительного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано воспалительное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

223. Способ лечения воспалительного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлено или диагностировано воспалительное нарушение, связанное с MALT1, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

224. Способ лечения воспалительного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(a) определение того, что воспалительное нарушение связано с нарушением регуляции гена MALT1, протеазы MALT1 или экспрессии или активности, или уровня любого из них; и

(b) введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145.

225. Способ лечения воспалительного нарушения, связанного с MALT1, у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 145 субъекту, у которого определено воспалительное нарушение, связанное с MALT1.

226. Способ по любому из пп. 209-225, дополнительно включающий проведение дополнительной терапии или введение терапевтического агента субъекту.

227. Способ по п. 226, отличающийся тем, что указанная дополнительная терапия или терапевтический агент представляют собой иммунотерапию.

228. Способ по пп. 226 или 227, отличающийся тем, что указанное соединение по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 145, и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде отдельных дозировок.

229. Способ по пп. 226 или 227, отличающийся тем, что указанное соединение по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 145, и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных дозировок последовательно в любом порядке.

230. Способ ингибирования пролиферации клетки млекопитающего, включающий приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой солью.

231. Способ ингибирования активности пути комплекса CBM в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой солью.

232. Способ ингибирования активности протеазы MALT1 в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки млекопитающего в контакт с соединением по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой солью.

233. Способ по любому из пп. 230-232, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт происходит *in vivo*.

234. Способ по любому из пп. 230-232, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт происходит *in vitro*.

235. Способ по любому из пп. 230-234, отличающийся тем, что указанная клетка млекопитающего представляет собой иммунную клетку млекопитающего.

236. Способ по любому из пп. 230-235, отличающийся тем, что указанная клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего.

237. Способ по п. 236, отличающийся тем, что указанная раковая клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего, связанную с путем комплекса CBM.

238. Способ по п. 236, отличающийся тем, что указанная раковая клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего, связанную с MALT1.

239. Способ по любому из пп. 230-238, отличающийся тем, что в указанной клетке млекопитающего имеется нарушение регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1 или экспрессии или активности или уровня любого из них.

240. Способ по п. 239, отличающийся тем, что указанное нарушение регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1 или экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой слияние IAP2-MALT1, слияние IGH-MALT1 или их комбинацию.

241. Применение соединения по любому из пп. 1-143 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с путем комплекса CBM.

242. Применение по п. 241, отличающееся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, выбрано из группы, состоящей из рака, связанного с рецептором клеточной поверхности в пути комплекса CBM, заболевания или нарушения, связанного с передатчиком сигнала между рецептором клеточной поверхности и комплексом CBM, рака, связанного с компонентом комплекса CBM, рака, связанного с субстратом протеазы MALT1, заболевания или нарушения, связанного с компонентом пути NF-κB после комплекса CBM, заболевания или нарушения, связанного с компонентом пути JNK после комплекса CBM, и их комбинации.

243. Применение по пп. 241 или 242, отличающееся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой аутоиммунное нарушение, связанное с путем комплекса CBM.

244. Применение по пп. 241 или 242, отличающееся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой воспалительное нарушение, связанное с путем комплекса CBM.

245. Применение по пп. 241 или 242, отличающееся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой рак, связанный с путем комплекса CBM.

246. Применение по любому из пп. 241-245, отличающееся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с путем комплекса CBM, представляет собой заболевание или нарушение, связанное с MALT1.

247. Применение по п. 246, отличающееся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с MALT1, включает нарушение регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1 или экспрессии или активности или уровня любого из них.

248. Применение по п. 247, отличающееся тем, что указанное нарушение регуляции гена MALT1, белка протеазы MALT1 или экспрессии или активности или уровня любого из них представляет собой слияние IAP2-MALT1, слияние IGH-MALT1 или их комбинацию.

По доверенности