

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 044109

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.07.24

(21) Номер заявки  
202190802

(22) Дата подачи заявки  
2017.09.26

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)

---

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛОПИРИДИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ ЭФФЕКТОМ АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА GLP-1

---

(31) 2016-187605

(32) 2016.09.26

(33) JP

(43) 2021.07.30

(62) 201990518; 2017.09.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ТЮГАЙ СЭЯКУ КАБУСИКИ КАЙСЯ  
(JP)

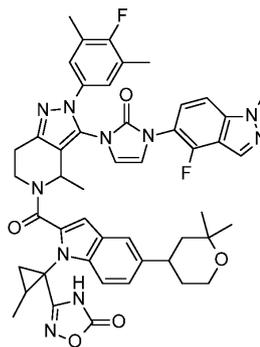
(72) Изобретатель:  
Йосино Хитоси, Цугия Сатоси, Мацуо  
Ацуси, Сато Цутому, Нисимото  
Масахиро, Огури Киоко, Огава  
Хироко, Нисимура Йосикадзу, Фурута  
Йосиюки, Касиваги Хиротака,

Хори Нобуюки, Камон Такума,  
Сирайси Такуя, Йосида Сосин, Кавай  
Такахиро, Танида Сатоси, Аоки  
Масахиде (JP)

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

(56) US-A1-2016115128  
WO-A2-2007018314  
EA-A1-201401150

(57) Изобретение предлагает соединение формулы



его соль или сольват либо соединения, либо соли соединения, а также фармацевтическую композицию, содержащую соединение, его соль или сольват либо соединение, либо соль соединения в качестве действующего вещества, и вспомогательное вещество, а также способ лечения или профилактики инсулиннезависимого сахарного диабета (диабет типа 2) или ожирения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ содержит введение эффективного количества соединения, его соли или сольвата либо соединения, либо соли соединения.

B1

044109

044109

B1

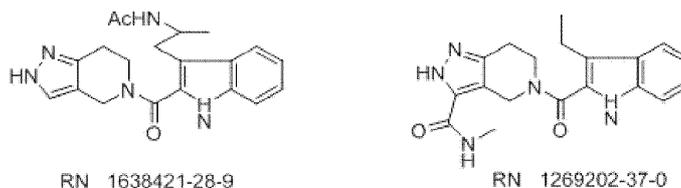
### Область техники

Данное изобретение относится к соединению, агонисту рецептора GLP-1, имеющему тот же эффект что и GLP-1, его соли или сольвату, либо соединения, либо соли указанного соединения. Данное изобретение также относится к профилактическому средству или лекарственному средству для инсулиннезависимого сахарного диабета (диабета типа 2) или ожирения, содержащему такое соединение, соль или сольват в качестве действующего вещества.

### Уровень техники

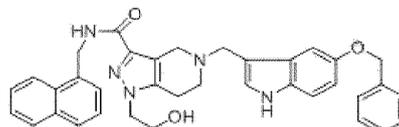
Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой инкретин, выделяемый L-клетками в тонком кишечнике, когда питательные вещества проходят через пищеварительный тракт, и известно, что GLP-1 демонстрирует широкий спектр эффектов посредством модуляции рецептора GLP-1, таких как стимулирование глюкозозависимой секреции инсулина, ингибирование секреции глюкагона, задержка опорожнения желудка, подавление аппетита. Хотя аналог GLP-1 уже коммерчески доступен в качестве лекарственного средства для лечения диабета и рассматривается как одно из наиболее эффективных лекарственных средств для лечения диабета благодаря его сильному эффекту в снижении уровня HbA1c и потери веса, его применение требует инвазивного подкожного введения. Таким образом, разработка агониста рецептора GLP-1, который можно вводить неинвазивно является актуальной задачей. Ранее были предприняты попытки улучшения биологической доступности во время перорального введения аналога GLP-1: например семаглутида посредством усилителя всасывания (N-(8-(2-гидроксибензоил)амин)каприлата натрия: SNAC) (патент 1) и посредством разработки низкомолекулярного агониста рецептора GLP-1 (патенты 2 и 3), но тем не менее требуется дальнейшее улучшение свойств лекарственного средства, включая активность, метаболическую стабильность и биодоступность. Следующие два соединения из химиотеки известны как 2-[(2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)карбонил]-1H-индол.

Формула 1



Кроме того, патент 4 описывает следующее производное пиразолопиридина в качестве соединения, которое является полезным при профилактике/терапии сонной болезни, лейшманиоза или тому подобного, вызванными эукариотом: таким, как паразит *Blastocystis* (например, *Trypanosomatidae*).

Химическая формула 2



### Список литературы патентная литература

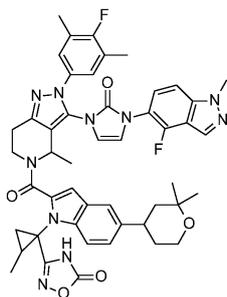
- Патент 1: WO 2012/080471.
- Патент 2: WO 2009/111700.
- Патент 3: WO 2010/114824.
- Патент 4: WO 2016/038045.

### Сущность изобретения техническая задача

Задача, решаемая данным изобретением, состоит в том, чтобы предложить соединение, которое является агонистом рецептора GLP-1, обладающее тем же эффектом, что и пептид GLP-1, которое можно вводить неинвазивно и которое обладает улучшенной активностью, метаболической стабильностью и биодоступностью, его соль или сольват либо соединения, либо соли соединения, а также предложить профилактическое средство или лекарственное средство для инсулиннезависимого сахарного диабета (диабета типа 2) или ожирения, содержащее такое соединение, соль или сольват в качестве действующего вещества.

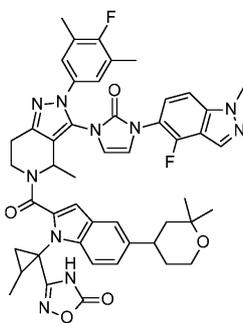
## Решение задачи

Авторы данного изобретения тщательно изучили указанную задачу, с тем чтобы её решить, и обнаружили, что соединение, представленное формулой

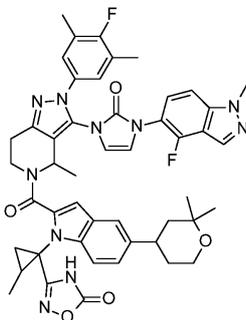


в котором индольное кольцо и пиразолопиридиновый фрагмент связаны друг с другом через заместитель, оказывает такое же действие, как и GLP-1 пептид в качестве агониста рецептора GLP-1, и, таким образом, является решением задачи данного изобретения.

Другими словами, описанное ниже изобретение является одним из аспектов данного изобретения. Соединение, представленное формулой



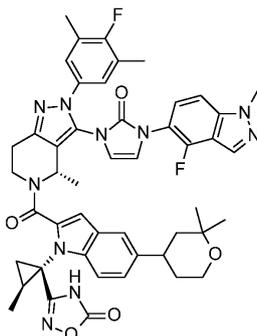
Соль или сольват соединения формулы



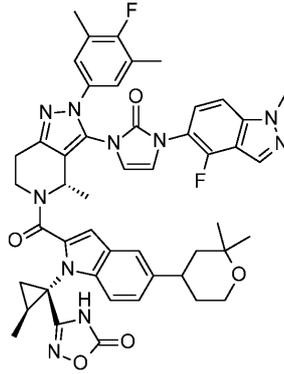
Соединение, где соединение представляет собой 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он.

Соединение, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она.

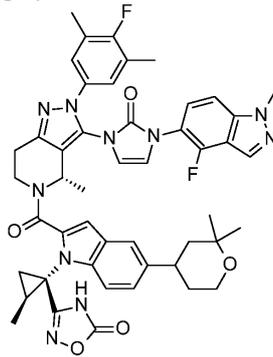
Соединение следующей формулы:



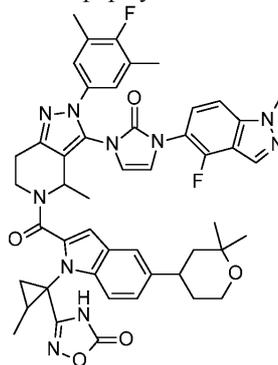
Соль соединения следующей формулы:



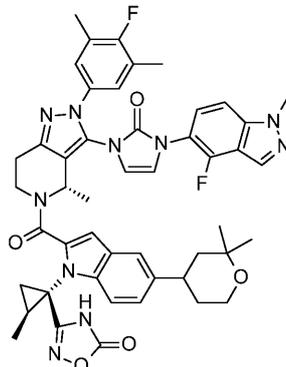
Сольват соединения следующей формулы:



Гидрат гемикальциевой соли соединения формулы:



Гидрат гемикальциевой соли соединения формулы:



Фармацевтическая композиция, содержащая любое из вышеуказанных соединений, его соль или сольват либо соединения, либо соли соединения в качестве действующего вещества и вспомогательное вещество.

Фармацевтическая композиция, содержащая соль любого из вышеуказанных соединений в качестве действующего вещества и вспомогательное вещество.

Фармацевтическая композиция, содержащая сольват любого из вышеуказанных соединений в качестве действующего вещества и вспомогательное вещество.

Фармацевтическая композиция, содержащая сольват соли любого из вышеуказанных соединений в качестве действующего вещества и вспомогательное вещество.

Способ лечения инсулиннезависимого сахарного диабета (диабет типа 2) у пациента, нуждающегося в этом, причем способ содержит введение эффективного количества вышеуказанного соединения, его соли или сольвата либо вышеуказанного соединения, либо соли вышеуказанного соединения.

Способ профилактики инсулиннезависимого сахарного диабета (диабет типа 2) у пациента, нуждающегося в этом, причем способ содержит введение эффективного количества вышеуказанного соединения, его соли или сольвата либо вышеуказанного соединения, либо соли вышеуказанного соединения.

Способ лечения ожирения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ содержит введение эффективного количества вышеуказанного соединения, его соли или сольвата либо вышеуказанного соединения, либо соли вышеуказанного соединения.

Способ профилактики ожирения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ содержит введение эффективного количества вышеуказанного соединения, его соли или сольвата либо вышеуказанного соединения, либо соли вышеуказанного соединения.

#### **Полезные эффекты изобретения**

Соединение, его соль или сольват либо соединения, либо соли соединения, по данному изобретению оказывает действие, аналогичное пептиду GLP-1 в качестве агониста рецептора GLP-1, и является не-пептидным средством для профилактики или лечения инсулиннезависимого сахарного диабета (диабета типа 2) или ожирения, которое, как ожидается, обеспечит достаточную биодоступность при пероральном введении.

#### **Краткое описание графических материалов**

На фиг. 1 изображен результат измерения порошковой рентгеновской дифрактометрии кристалла гидрата натриевой соли соединения 1, полученного в примере 163 (образец 160a). На вертикальной оси указана интенсивность дифракции, и на горизонтальной оси указан угол дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ).

На фиг. 2 изображен результат измерения порошковой рентгеновской дифрактометрии кристалла гидрата натриевой соли соединения 1, полученного в примере 163 (образец 160b). На вертикальной оси указана интенсивность дифракции, и на горизонтальной оси указан угол дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ).

На фиг. 3 изображен результат измерения порошковой рентгеновской дифрактометрии кристалла гидрата примерного соединения 66, полученного в примере 163 (образец 161a). На вертикальной оси указана интенсивность дифракции, и на горизонтальной оси указан угол дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ).

На фиг. 4 изображен результат измерения порошковой рентгеновской дифрактометрии кристалла примерного соединения 66, полученного в примере 163 (образец 161b). На вертикальной оси указана интенсивность дифракции, и на горизонтальной оси указан угол дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ).

На фиг. 5 изображен результат измерения порошковой рентгеновской дифрактометрии кристалла гидрата кальциевой соли примерного соединения 67, полученного в примере 163 (образец 162a). На вертикальной оси указана интенсивность дифракции, и на горизонтальной оси указан угол дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ).

На фиг. 6 изображен результат измерения порошковой рентгеновской дифрактометрии кристалла гидрата кальциевой соли примерного соединения 67, полученного в примере 163 (образец 162b). На вертикальной оси указана интенсивность дифракции, и на горизонтальной оси указан угол дифракции  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ).

На фиг. 7 изображен результат термогравиметрии/дифференциального термического анализа кристалла гидрата натриевой соли соединения 1, полученного в примере 164. На горизонтальной оси указана температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), и на правой вертикальной оси указано изменение массы (%) образца при термогравиметрии. На левой вертикальной оси указан тепловой поток, наблюдаемый в дифференциальном термическом анализе.

На фиг. 8 изображен результат термогравиметрии/дифференциального термического анализа кристалла гидрата кальциевой соли соединения примера 67, полученного в примере 164. На горизонтальной оси указана температура ( $^{\circ}\text{C}$ ), и на правой вертикальной оси указано изменение массы (%) образца при термогравиметрии. На левой вертикальной оси указан тепловой поток, наблюдаемый в дифференциальном термическом анализе.

На фиг. 9 изображено влияние соединения примера 67 и эксенатида на секрецию инсулина после внутривенного введения глюкозы самцам яванского макака. Площадь под кривой инсулина представлена посредством среднего значения  $\pm$  стандартной ошибки ( $n=6$ ). Каждое фармацевтическое средство вводили в перекрестном исследовании. \* указывает, что значение группы имеет статистически значимое различие при сравнении с группой носителя при  $P<0,025$ , и \*\* указывает, что значение группы имеет статистически значимое различие при сравнении с группой носителя при  $P<0,005$  (тест Уильямса). Концентрация каждого лекарственного средства представляет собой среднее значение измеренной концентрации лекарственного средства в плазме.

На фиг. 10 изображено влияние соединения примера 67 и эксенатида на уровни глюкозы в плазме после внутривенного введения глюкозы самцам яванского макака. Площадь под кривой глюкозы представлена посредством среднего значения  $\pm$  стандартной ошибки ( $n=6$ ). Каждое фармацевтическое средство вводили в перекрестном исследовании. \* указывает, что значение группы имеет статистически значимое различие при сравнении с группой носителя при  $P<0,025$ , и \*\* указывает, что значение группы имеет статистически значимое различие при сравнении с группой носителя при  $P<0,005$  (тест Уильямса).

Концентрация каждого лекарственного средства представляет собой среднее значение измеренной концентрации лекарственного средства в плазме.

На фиг. 11 изображено влияние соединения примера 67 и эксенатида на аппетит самцами яванского макака. Приём пищи представлен посредством среднего значения  $\pm$  стандартной ошибки ( $n=6$ ). Каждое фармацевтическое средство вводили в перекрестном исследовании. \* указывает, что значение группы имеет статистически значимое различие при сравнении с группой носителя при  $P<0,025$ , и \*\* указывает, что значение группы имеет статистически значимое различие при сравнении с группой носителя при  $P<0,005$  (тест Уильямса).

На фиг. 12 изображен временной профиль концентраций средства в плазме крови после перорального введения указанного средства самцам яванского макака. Концентрации в плазме представлены посредством средних значений  $n=2$  для каждой дозы.

#### Описание вариантов осуществления данного изобретения

Данное изобретение дополнительно описано ниже и не ограничивается представленным описанием. Определения.

Термин "атом галогена", как он используется в данном документе, означает атом фтора, атом хлора, атом брома, атом йода и тому подобное. Атомы галогена, которые являются предпочтительными в качестве заместителя арила в настоящем изобретении (например,  $R^a$ , когда X в формуле (I) представляет собой  $-CR^a=$ ), представляют собой атом фтора и атом хлора. Атомы галогена, которые являются предпочтительным в качестве заместителя алкила в настоящем изобретении (например, заместителя  $C_{1-6}$ алкил, когда  $C_{6-10}$ арил, или 5-10-членный гетероарил  $Q^1$  замещены  $C_{1-6}$ алкилом) представляют собой атом фтора и атом хлора. Конкретные примеры  $C_{1-6}$ алкила, имеющего атом галогена в качестве заместителя включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, пентафторэтил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлорэтил, гептафторпропил, 3,3,3 трифторпропил, 2,3-дихлорпропил, 1-фтор-3-бромпропил, 4-бромбутил, 3,3,3,4,4-пентафторбутил, 4,4-дихлорбутил, 5-йодпентил, 5,5-дифторпентил, 6-хлоргексил и 6,6,6-трифторгексил.

Термин " $C_{1-6}$ алкил", как он используется в данном документе, представляет собой алкильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-метилпропил, н-пентил, изопентил, 2-метилбутил, 1,1-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, 4-метилпентил и 2-этилбутил.

Термин " $C_{1-6}$ алкокси", как он используется в данном документе, означает группу:  $C_{1-6}$ алкил-О-группу, в которой  $C_{1-6}$ алкил уже определен. Примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 1-метилпропокси, н-пентилокси, изопентилокси, 2-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1-этилпропокси, н-гексилокси, 4-метилпентилокси и 2-этилбутокси.

Термин " $(C_{1-6}$ алкил) карбонил" как он используется в данном документе, означает группу:  $(C_{1-6}$ алкил)-C(O)-группу, в которой  $C_{1-6}$ алкил уже определен. Примеры включают метилкарбонил (ацетил), этилкарбонил (пропионил), н-пропилкарбонил, изо-пропилкарбонил, н-бутилкарбонил, изобутилкарбонил, втор-бутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, 1-метилпропилкарбонил, н-пентилкарбонил, изопентилкарбонил, 2-метилкарбонил, 1,1-диметилпропилкарбонил, 1-этилпропилкарбонил, н-гексилкарбонил, 4-метилпентилкарбонил и 2-этилбутилкарбонил.

Термин " $C_{6-10}$ арил", как он используется в данном документе, означает ароматическую карбоциклическую группу, и она может содержать неароматическую часть в дополнение к ароматической части. Кольцо может быть моноциклическим или может представлять собой бициклический арил, который сконденсирован с бензольным кольцом или моноциклическим арильным кольцом. Примеры включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, азуленил, изохроманил, 2,4-дигидро-1H-изохинолин-3-онил и 1,3-дигидробензимидазол-2-онил. Предпочтительным примером является фенил. Термин "гетероарил", как он используется в данном документе, означает ароматическую 5-10-членную циклическую группу, которая включает, среди атомов, образующих кольцо, один или несколько гетероатомов, выбранные из атома азота, атома кислорода и атома серы и она может содержать неароматическую часть в дополнение к ароматической части. Кольцо может быть моноциклическим или может представлять собой бициклический гетероарил, который сконденсирован с бензольным кольцом или моноциклическим гетероарильным кольцом. Примеры включают фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензооксадиазолил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензодиоксолил, индолизинил, имидазопиридил, бензоизоксазолил и бензоизотиазолил. Термин "гетероциклил", как он используется в данном документе, означает неароматическую циклическую группу, содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, и она может быть полностью насыщенной или частично ненасыщенной. Кольцо может быть моноциклическим кольцом, бициклическим кольцом или спиро-кольцом, от 3 до 12 членным, предпочтительно с от 3 до 10 членов. Примеры включают оксетанил, азетидинил, 3,7-диокса-9-азабицикло[3,3,1]нонанил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил,

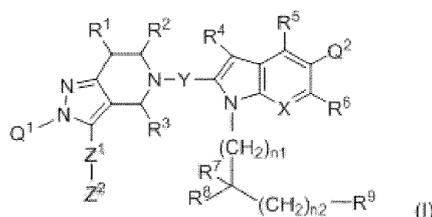
тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептил, 2-азаспиро[3,3]гептил, 2,6-дiazаспиро[3,3]гептил, 2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, тианил, оксанил, тиоксанил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидроиндолинил, хинуклединил, азапинил и тропанил.

Термин "C<sub>3-15</sub>циклоалкил", как он используется в данном документе, означает одновалентную группу, полученную посредством удаления любого одного атома водорода из циклического насыщенного алифатического углеводорода, содержащего от 3 до 15 атомов углерода. Кроме того, термин "C<sub>3-8</sub>циклоалкил" означает циклоалкил, содержащий от трех до восьми атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Кроме того, термин "C<sub>3-6</sub>циклоалкил" означает циклоалкил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. Когда две группы вместе образуют C<sub>3-15</sub>циклоалкановое кольцо, результирующая группа является двухвалентной. Примеры включают циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил, циклопентан-1,1-диил, циклогексан-1,1-диил, циклогептан-1,1-диил и циклооктан-1,1-диил. Когда две группы соединены по двум атомам углерода с образованием C<sub>3-8</sub>карбоциклического кольца, то полученное кольцо образует конденсированное кольцо. Примеры включают кольцевые структуры, в которых два атома углерода связаны посредством -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Кроме того, циклоалкановое кольцо, карбоциклическое кольцо, циклический углеводород, в циклоалкиле может представлять собой мостиковое кольцо. Примеры мостиковых колец в C<sub>3-15</sub>циклоалкиле включают бицикло[1,1,0]бутан, бицикло[3,2,1]октан, бицикло[5,2,0]нонан, бицикло[4,3,2]ундекан, трицикло[2,2,1,0<sup>2,6</sup>]гептан, трицикло[4,3,1,1<sup>2,5</sup>]ундекан, трицикло[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]декан (адамантан), трицикло[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]декан-2-илиден (2-адамантилиден), пентацикло[4,2,0,0<sup>2,5</sup>0<sup>3,8</sup>0<sup>4,7</sup>]октан (кубан), и примеры C<sub>3-15</sub>циклоалкила включают бицикло[1,1,0]бутил, бицикло[3,2,1]октил, бицикло[5,2,0]нонил, бицикло[4,3,2]ундецил, трицикло[2,2,1,0<sup>2,6</sup>]гептил, трицикло[4,3,1,1<sup>2,5</sup>]ундецил, адамантил, 2-адамантилиденил и кубанил.

Данное изобретение относится к соединению, представленному формулой (I), его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату, либо соединения, либо соли соединения.

Химическая формула 8



X представляет собой -N= или -CR<sup>a</sup>=; R<sup>a</sup> выбран из атома водорода, атома галогена и C<sub>1-6</sub>алкила. X предпочтительно представляет собой -N=, -CH= или -CF=, более предпочтительно -CH=.

Y выбран из -C(=O)-, -CHR- и -S(=O)<sub>2</sub>-; R представляет собой атом водорода или C<sub>1-6</sub>алкил.

Q<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub>арил или 5-10-членный гетероарил, где C<sub>6-10</sub>арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним-пятью заместителями, независимо выбранными из атома галогена, C<sub>1-6</sub>алкила (где C<sub>1-6</sub>алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена) и C<sub>1-6</sub>алкокси. Q<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой фенил или пиридил, где фенил или пиридил замещен от одного до четырех заместителями, независимо выбранными из атома галогена и C<sub>1-6</sub>алкила. Более предпочтительно Q<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный от двух до трёх заместителями, независимо выбранными из атома галогена и C<sub>1-6</sub>алкила.

Q<sup>2</sup> представляет собой 3-12-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, где 3-12-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из атома галогена, C<sub>1-6</sub>алкила (где C<sub>1-6</sub>алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена), C<sub>1-6</sub>алкокси и -NR<sup>Qa</sup>R<sup>Qb</sup>, и две C<sub>1-6</sub>алкильные группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать C<sub>3-8</sub>карбоциклическое кольцо; и R<sup>Qa</sup>, и R<sup>Qb</sup> независимо выбраны из атома водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и (C<sub>1-6</sub>алкил)карбонила. Предпочтительно, Q<sup>2</sup> представляет собой i) 6-членный гетероциклил, где 6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более C<sub>1-6</sub>алкилами, и две C<sub>1-6</sub>алкильные группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать C<sub>3-8</sub>карбоциклическое кольцо или ii) 5-6-членный гетероарил, где 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из атома галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси и -NR<sup>Qc</sup>R<sup>Qd</sup> и R<sup>Qc</sup> и R<sup>Qd</sup> независимо выбраны из атома водорода и C<sub>1-6</sub>алкила. Предпочтительно Q<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероциклил или гетероарил, где 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним-тремя C<sub>1-6</sub>алкилами.

Каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбран из атома водорода и C<sub>1-6</sub>алкила (где C<sub>1-6</sub>алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из атома галогена, C<sub>1-6</sub>алкокси и гидрокси). Предпочтительно, комбинация R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> выбрана из: всех атомов водорода; R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, R<sup>2</sup> представляет собой атом водорода и R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил; и R<sup>1</sup>

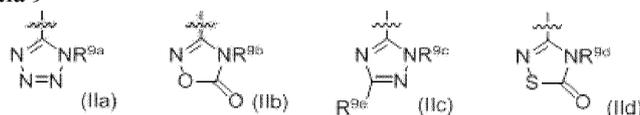
представляет собой атом водорода,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил и  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо друг от друга выбирают из атома водорода, атома галогена и  $C_{1-6}$ алкила. Предпочтительно, чтобы  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляли собой атом водорода или атом фтора. Более предпочтительно комбинации  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  представляют собой: все атомы водорода; или  $R^4$  представляет собой атом водорода,  $R^5$  представляет собой атом водорода и  $R^6$  представляет собой атом фтора.

$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил, где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из атома галогена и  $C_{3-15}$ циклоалкила, или  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать  $C_{3-15}$ циклоалкановое кольцо, где  $C_{3-15}$ циклоалкановое кольцо, образованное комбинацией  $R^7$  и  $R^8$ , необязательно замещено одним-тремя  $C_{1-6}$ алкилами, где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидрокси,  $-NR^{7a}R^{7b}$ ,  $C_{1-6}$ алкокси и 3-12-членного гетероциклила, и  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  независимо выбраны из атома водорода,  $C_{1-6}$ алкила и ( $C_{1-6}$ алкил)карбонила. Предпочтительно,  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-8}$ циклоалкановое кольцо, где образованный таким образом  $C_{3-8}$ циклоалкил необязательно замещен одним или более  $C_{1-6}$ алкилами, где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более гидрокси.  $C_{3-8}$ циклоалкил предпочтительно представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил. Предпочтительным  $C_{3-6}$ циклоалкилом является, например, циклопентил.

$n_1$  равно целому числу от 0 до 3;  $n_2$  равно целому числу от 0 до 5.  $n_1$  и  $n_2$ , каждое, предпочтительно равны от 0 до 2, более предпочтительно от 0 до 1 и еще более предпочтительно 0. Также комбинация  $n_1$  и  $n_2$  предпочтительно составляет 0 и 0, 0 и 1, 0 и 2, 1 и 0, 1 и 1, 2 и 0, более предпочтительно 0 и 0, 0 и 1, 1 и 0, 2 и 0, и еще более предпочтительно 0 и 0.

$R^9$  выбран из группы, представленной формулами (IIa), (IIb), (IIc), (IId).

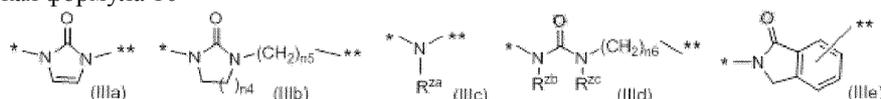
Химическая формула 9



$-CO_2R^{9f}$  и  $-C(=O)-NR^{9g}R^{9h}$ , и каждый  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ ,  $R^{9d}$  и  $R^{9g}$  независимо выбран из атома водорода,  $C_{1-6}$ алкила (где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из атома галогена и  $C_{1-6}$ алкокси) и ( $C_{1-6}$ алкил)карбонила;  $R^{9e}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил, который необязательно замещен одним или более заместителями независимо выбранными из атома галогена;  $R^{9f}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил,  $R^{9h}$  представляет собой атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил, ( $C_{1-6}$ алкил)карбонил, циано или  $-S(=O)_{n_3}-R^{9i}$ ;  $n_3$  равно целому числу от 0 до 2, и  $R^{9i}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

$Z^1$  выбран из группы, представленной формулами (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) и (IIIe).

Химическая формула 10



где  $R^{2a}$  выбран из атома водорода,  $C_{1-6}$ алкила и ( $C_{1-6}$ алкил)карбонила,  $R^{2b}$  и  $R^{2c}$  независимо представляют собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил,  $n_4$  равно целому числу от 1 до 3,  $n_5$  и  $n_6$  независимо равны целому числу от 0 до 10.

\* указывает на положение связывания с пиразолопиридиновой структурой, \*\* указывает на положение связывания с  $Z^2$ .

$Z^2$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-15}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, где  $C_{3-15}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-10}$ арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы А.

Группа А:

а) оксо,  
б) атом галогена,  
в) циано,  
д)  $-NR^{zd}R^{ze}$ , где  $R^{zd}$  и  $R^{ze}$  независимо выбраны из атома водорода,  $C_{1-6}$ алкила и ( $C_{1-6}$ алкил)карбонила, где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидрокси, атома галогена и  $C_{1-6}$ алкокси,

е)  $-C(=O)-NR^{zf}R^{zg}$ , где  $R^{zf}$  и  $R^{zg}$  независимо выбраны из атома водорода,  $C_{1-6}$ алкила и ( $C_{1-6}$ алкил)карбонила, где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидрокси, атома галогена и  $C_{1-6}$ алкокси,

ф)  $-S(=O)_{n_7}-R^{zh}$ ; где  $n_7$  равно целому числу от 0 до 2,  $R^{zh}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил,

г)  $C_{1-6}$ алкил; где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидрокси,  $-NR^{zi}R^{zj}$ ,  $C_{1-6}$ алкокси и 3-12-членного гетероциклила, где  $R^{zi}$  и  $R^{zj}$  независимо представляют собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил, и где 3-12-членный гетероциклил обяза-

тельно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксидов,  $C_{1-6}$ -алкила и 3-12-членного гетероцикла,

h)  $C_{1-6}$ -алкокси; где  $C_{1-6}$ -алкокси необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, атома галогена и  $C_{1-6}$ -алкокси,

i) 3-12-членный гетероцикл; где 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$ -алкила и ( $C_{1-6}$ -алкил)карбонила,

j)  $C_{6-10}$ -арил; где  $C_{6-10}$ -арил необязательно замещен одним или более ( $C_{1-6}$ -алкил)карбонилами, и

k) 5-10-членный гетероарил; где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $-NR^{zk}R^{zl}$  и 3-12-членного гетероцикла, где  $R^{zk}$  и  $R^{zl}$  независимо выбраны из атома водорода,  $C_{1-6}$ -алкила и ( $C_{1-6}$ -алкил)карбонила и где 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$ -алкила и ( $C_{1-6}$ -алкил)карбонила.

Когда  $C_{1-6}$ -алкил в  $R^{zd}$ ,  $R^{ze}$ ,  $R^{zf}$  и  $R^{zg}$  замещен гидроксидом,  $C_{1-6}$ -алкилом, предпочтительно  $C_{2-6}$ -алкилом, и более предпочтительно  $C_{2,4}$ -алкилом. Когда  $C_{1-6}$ -алкокси, замещен гидроксидом,  $C_{1-6}$ -алкилом, предпочтительно  $C_{2-6}$ -алкилом, и более предпочтительно  $C_{2,4}$ -алкилом.

Предпочтительно,  $Z^2$  выбран из i)  $C_{3-15}$ -циклоалкила, который необязательно замещен одним или более  $-NR^{zd}R^{ze}$ , ii)  $C_{6-10}$ -арила, который необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы С и iii) 5-10-членного гетероарила, который необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы D.

Более предпочтительно,  $Z^2$  выбран из i)  $C_{6-10}$ -арила, который необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы С и ii) 5-10-членного гетероарила, который необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы D.

Группа С:

a) атом галогена,

b)  $-NR^{zd2}R^{ze2}$ ; где  $R^{zd2}$  и  $R^{ze2}$  независимо выбраны из атома водорода,  $C_{1-6}$ -алкила и ( $C_{1-6}$ -алкил)карбонила, где  $C_{1-6}$ -алкил необязательно замещен одним или более  $C_{1-6}$ -алкокси,

c)  $-S(=O)_{n7}-R^{zh1}$ ; где  $n7$  равно целому числу от 0 до 2,  $R^{zh1}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,

d)  $C_{1-6}$ -алкил,

e)  $C_{1-6}$ -алкокси; где  $C_{1-6}$ -алкокси необязательно замещен одним или более гидроксидом,

f) 5-10-членный гетероарил; где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $-NR^{zk1}R^{zl1}$ , где  $R^{zk1}$  и  $R^{zl1}$  независимо выбраны из атома водорода и  $C_{1-6}$ -алкила.

Группа D:

a) оксо,

b) атом галогена,

c)  $C_{1-6}$ -алкил; где  $C_{1-6}$ -алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидроксидов,  $C_{1-6}$ -алкокси и 3-12-членного гетероцикла, где 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более  $C_{1-6}$ -алкилами, и

d) 3-12-членный гетероцикл.

Соединение, представленное формулой (I) данного изобретения, является предпочтительно таким, что  $Z^1$  представляет собой группу, представленную формулой (IIIa), Y представляет собой  $-C(=O)-$ ,  $R^9$  представляет собой группу, представленную формулой (IIb),  $R^{9b}$  представляет собой атом водорода,  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-15}$ -циклоалкановое кольцо, которое замещено одним-тремя  $C_{1-6}$ -алкилами, и одним-тремя  $C_{1-6}$ -алкилами являются незамещенными. Далее, примеры способа получения соединения, представленного формулой (I), его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, либо соединения, либо соли соединения, объясняются следующими схемами.

Соединение, представленное формулой (I), его соль или сольват либо соединения, либо соли соединения получают посредством применения i) общего способа получения A1 или общего способа получения A2, ii) общего способа получения B и iii) общего способа получения C. Данный способ получения является одним из примеров предпочтительного способа получения соединения формулы (I), в котором  $Z^1$  представляет собой группу, представленную формулой (IIIa), Y представляет собой  $-C(=O)-$ ,  $R^9$  представляет собой группу, представленную формулой (IIb), и  $R^{9b}$  представляет собой атом водорода, т.е. соединения, представленного формулой (Ia).

Также примером предпочтительного способа получения соединения является пример, в котором  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-15}$ -циклоалкановое кольцо, замещенное от 1 до 3  $C_{1-6}$ -алкильными группами, где алкильные группы не замещены.

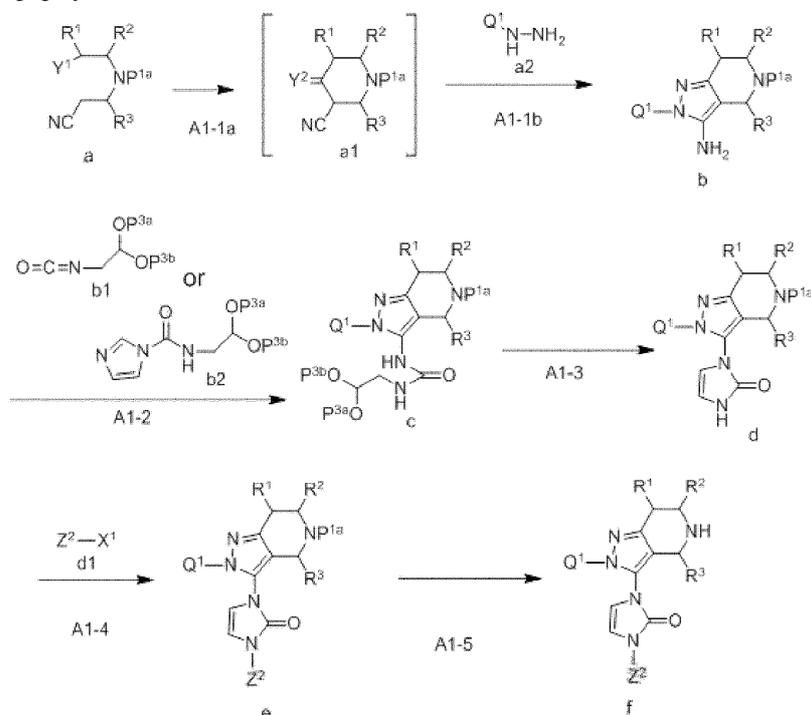
Следует отметить, что в случае, когда исходный материал или целевой продукт данной стадии претерпевает нежелательное химическое превращение в условиях реакции данной стадии, можно получить целевой продукт данной стадии посредством защиты или снятия защиты функциональной группы. Для выбора защитной группы и способа защиты и удаления защитной группы может быть использована T.W.Greene, P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley&Sons, Inc., New York (2007). Некоторые примеры способов защиты и снятия защитной группы для функциональной

группы изображены на схеме ниже.

Общий способ получения A1.

Соединение f может быть получено посредством общего способа получения A1, проиллюстрированного следующей схемой.

Химическая формула 11



где  $P^2$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил,  $C^{1a}$  представляет собой защитную группу для аминогруппы,  $P^{3a}$  и  $P^{3b}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил, или  $P^{3a}$  и  $P^{3b}$  вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом углерода, к которому присоединены атомы кислорода, могут образовывать 5-7-членное 1,3-диоксациклоалкановое кольцо,  $Y^1$  представляет собой циано или  $-CO-OR^2$ ,  $Y^2$  представляет собой  $=O$  или  $=NH$ , и  $X^1$  представляет собой уходящую группу.

Защитная группа для аминогруппы включает, например, формил, ( $C_{1-6}$ алкил)карбонил (ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил и т.д.), карбамоил,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонил (метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и т.д.), замещенный силил (триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил и т.д.), аралкилоксикарбонил (бензилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил, и т.д.), аллил, и аралкил. Уходящая группа включает, например, атом галогена, ацетилокси, трифторацетилокси, метансульфонилокси, паратолуолсульфонилокси.

Стадия A1-1a.

Соединение a1 может быть получено посредством приведения в контакт соединения a с основанием.

Примеры основания включают гидриды металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия, гидрид лития; и алкоксиды металлов, такие как трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-пентоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-пентоксид лития. Алкоксид металла, такой как трет-бутоксид калия, является предпочтительным.

Примеры растворителя включают эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир и диоксан, и ТГФ является предпочтительным. Температура реакции обычно составляет от  $-30$  до  $30^\circ C$ , предпочтительно от  $-10$  до  $10^\circ C$ .

Время реакции составляет обычно от 15 мин до 5 ч, предпочтительно от 30 мин до 3 ч.

Соединение a1 может быть выделено, или оно может быть перенесено на этап A1-1b без выделения.

Соединение A может быть получено в виде коммерчески доступного продукта от Aldlab Chemicals, LLC или Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Оно также может быть синтезировано по методике описанное в Bioorganic Medicinal Chemistry, 1999, 7, 795-809, или CN 103086955.

Следует отметить, что соединение a1 можно получить в виде соли щелочного металла, такого как соль калия, посредством приведения в контакт с основанием, используемым в реакции, и такую соль можно перенести на следующую стадию.

Стадия A1-1b.

Соединение a1 может приводиться в контакт с соединением a2 с получением соединения b. Данную реакцию следует предпочтительно проводить в присутствии кислоты.

Примеры кислоты включают, например, кислоты, такие как хлористоводородная кислота, уксусная кислота, метансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, и соли слабого основания и сильной кислоты, такие как гидрохлорид пиридиния.

Примеры растворителя включают углеводородные растворители (гексан, гептан, бензол, толуол, ксилол и т.д.), и спиртовые растворители (метанол, этанол и т.п.). Кроме того, в реакционной смеси может присутствовать вода.

Температура реакции обычно составляет от 40 до 200°C, предпочтительно от 60 до 150°C.

Время реакции составляет обычно от 6 мин до 30 ч, предпочтительно от 30 мин до 3 ч.

Соединение a2 может быть получено в виде коммерчески доступного гидрохлорида от Alfa Aesar, и т.д. Ссылаясь на Synlett, 2011, 17, 2555-2558, соединение a2 гидразиновая часть которого защищена трет-бутоксикарбонильной группой, может использоваться после снятия защитной группы с помощью кислоты, такой как метансульфокислота. Также, ссылаясь на Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46, 1546-1553, соединение a2 можно получить, используя соединение: Q<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> в качестве исходного соединения.

Этап A1-2.

Соединение b может приводиться в контакт с соединением b1 или соединением b2 в присутствии основания с получением соединения c.

Примеры основания включают третичные амины (триэтиламин, *N*-метилморфолин, диизопропилэтиламин, DBU, DABCO, и т.д.), азотсодержащие ароматические соединения (пиридин, диметиламинопиридин, пиколин, (2,6-)лутидин, пиразин, пиридазин и др.), гидриды металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия, гидрид лития; и алкоксиды металлов, такие как трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-пентоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-пентоксид лития. При использовании соединения b2 предпочтительным является алкоксид металла, такой как трет-бутоксид калия.

Примеры растворителей, которые могут быть использованы, включают спиртовые растворители, такие как метанол и этанол; эфирные растворители, такие как ТГФ и диэтиловый эфир; растворители на основе сложных эфиров, такие как этилацетат и метилацетат; растворители на основе нитрилов, такие как ацетонитрил, бензонитрил и бензилцианид; растворители на основе амидов, такие как *N,N*-диметилацетамид (DMA), *N,N*-диметилимидазолидинон (DMI), и ДМФА. Растворитель на основе амида, такой как DMA, является предпочтительным.

Температура реакции обычно составляет от -50 до 70°C, предпочтительно от -30 до 50°C.

Время реакции обычно составляет от 15 мин до 72 ч, предпочтительно от 1 до 30 ч. Соединение b1 может быть коммерчески получено от Enamine LTD. и т.д. Ссылаясь на WO 2006/048727, соединение b1 может быть получено посредством приведения в контакт соединения: H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH(OP<sup>3a</sup>)(OP<sup>3b</sup>) и фосгена или трифосгена. Соединение b2 может быть коммерчески получено от UkrOrgSyntez Ltd. и т.д. Ссылаясь на WO 99/50262, соединение b2 может быть получено посредством приведения в контакт: H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH(OP<sup>3a</sup>)(OP<sup>3b</sup>) и диизоцианата, такого как CDI.

Этап A1-3.

Соединение c может приводиться в контакт с кислотой с получением соединения d.

Примеры кислоты включают неорганическую кислоту (хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.д.), сульфоновую кислоту (метансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту и т.д.), и карбоновую кислоту, (муравьиную кислоту (FA), уксусную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, малоновую кислоту, глюконовую кислоту, миндальную кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, фторуксусную кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУ), винную кислоту, пропионовую кислоту, глутаровую кислоту и т.д.).

Примеры растворителя включают эфирные растворители (эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан, диметоксиэтан, циклопентилметилловый эфир и т.д.), ароматические углеводородные растворители (бензол, толуол, ксилол, хинолин, хлорбензол и т.д.), алифатические углеводородные растворители (пентан, гексан, гептан, октан, циклогексан и т.д.), растворители на основе амидов (*N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон), спиртовые растворители (метанол, этанол, 2,2,2-трифторэтанол, *n*-пропанол, изопропанол, *n*-бутанол, втор-бутанол, пентанол, гексанол, циклопропанол, циклобутанол, циклопентанол, циклогексанол, этиленгликоль, 1,3-пропандиол, 1,4-бутандиол, 1,5-пентандиол и др.), растворители на основе эфиров уксусной кислоты (метилацетат, этилацетат, изопропилацетат), ацетонитрил и их смеси. Эфирный растворитель, такой как тетрагидрофуран, является предпочтительным.

Температура реакции обычно составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 80°C.

Время реакции обычно составляет от 10 мин до 20 ч, предпочтительно от 30 мин до 5 ч.

Этап A1-4.

а) Когда Z<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-15</sub>циклоалкил и 3-12-членный гетероцикл, соединение d может приводиться в контакт с соединением d1 в присутствии основания с получением соединения e.

Примеры основания включают гидриды металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия и гидрид

лития; алкоксиды металлов, такие как трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-пентоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-пентоксид лития; и алкилметаллы, такие как бутиллитий и этиллитий. Примеры растворителя включают эфирные растворители (эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан, диметоксиэтан, циклопентилметилловый эфир и т.д.), ароматические углеводородные растворители (бензол, толуол, ксилол, хинолин, хлорбензол и т.д.), алифатические углеводородные растворители (пентан, гексан, гептан, октан, циклогексан и т.д.) и растворители на основе амидов (N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, и т.д.). Растворитель на основе амида, такой как N,N-диметилацетамид, является предпочтительным.

Температура реакции обычно составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от 20 до 120°C.

Время реакции обычно составляет от 15 мин до 24 ч, предпочтительно от 30 мин до 5 ч.

б) Когда Z<sup>2</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub>арил, и 5-10-членный гетероарил, соединение D может приводиться в контакт с соединением d1 в присутствии основания, катализатора на основе меди и лиганда, с получением соединения e.

Примеры основания включают слабую основную неорганическую соль (карбонат натрия, карбонат калия, фосфат калия, карбонат цезия, и т.д.) и органическое основание (триэтиламин, пиридин, фторид тетрабутиламмония и т.д.). Предпочтительной является слабощелочная неорганическая соль, такая как карбонат калия.

Примеры катализатора на основе меди включают йодид меди (I), бромид меди (I), хлорид меди (I), ацетат меди (I), оксид меди (II) и трифторметансульфонат меди (I), и йодид меди (I) является предпочтительным.

Примеры лиганда включают фенантролин, хинолин-8-ол, 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион, и диамины, такие как N,N'-диметилэтан-1,2-диамин, транс-циклогексан-1,2-диамин и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин является предпочтительным.

Примеры растворителя включают эфирные растворители (эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан, диметоксиэтан, циклопентилметилловый эфир и т.д.), ароматические углеводородные растворители (бензол, толуол, ксилол, хинолин, хлорбензол и т.д.), алифатические углеводородные растворители (пентан, гексан, гептан, октан, циклогексан и т.д.), растворители на основе амидов (N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон и т.д.), спиртовые растворители (метанол, этанол, 2,2,2-трифторэтанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, втор-бутанол, пентанол, гексанол, циклопропанол, циклобутанол, циклопентанол, циклогексанол, этиленгликоль, 1,3-пропандиол, 1,4-бутандиол, 1,5-пентандиол и др.), растворители на основе эфира уксусной кислоты (метилацетат, этилацетат, изопропилацетат и т.д.), и ацетонитрил, и растворитель на основе амида, такой как N-метилпирролидон является предпочтительным.

Температура реакции обычно составляет от 30 до 200°C, предпочтительно от 60 до 160°C.

Время реакции обычно составляет от 1 до 15 ч, предпочтительно от 3 до 9 ч.

Стадия A1-5.

Защитную группу соединения e можно удалить с получением соединения f. Когда защитная группа R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил, то предпочтительно использовать кислоту для удаления защитной группы.

Примеры кислоты включают неорганическую кислоту (хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.д.), сульфоновую кислоту (метансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту и т.д.), и карбоновую кислоту, (муравьиную кислоту, уксусную кислоту, шавелевую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, малоновую кислоту, глюконовую кислоту, миндальную кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, фторуксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, винную кислоту, пропионовую кислоту, глутаровую кислоту и т.д.).

Примеры растворителя включают эфирные растворители (тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, диизопропиловый эфир, циклопентилметилловый эфир, 1,2-диметоксиэтан и т.д.), углеводородные растворители (гексан, гептан, бензол, толуол и т.д.), растворители на основе амидов (N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон и др.) и галогенсодержащие растворители (дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид углерода и т.д.), и растворитель на основе амида, такой как N-метилпирролидон является предпочтительным.

Температура реакции обычно составляет от 0 до 200°C, предпочтительно от 10 до 120°C.

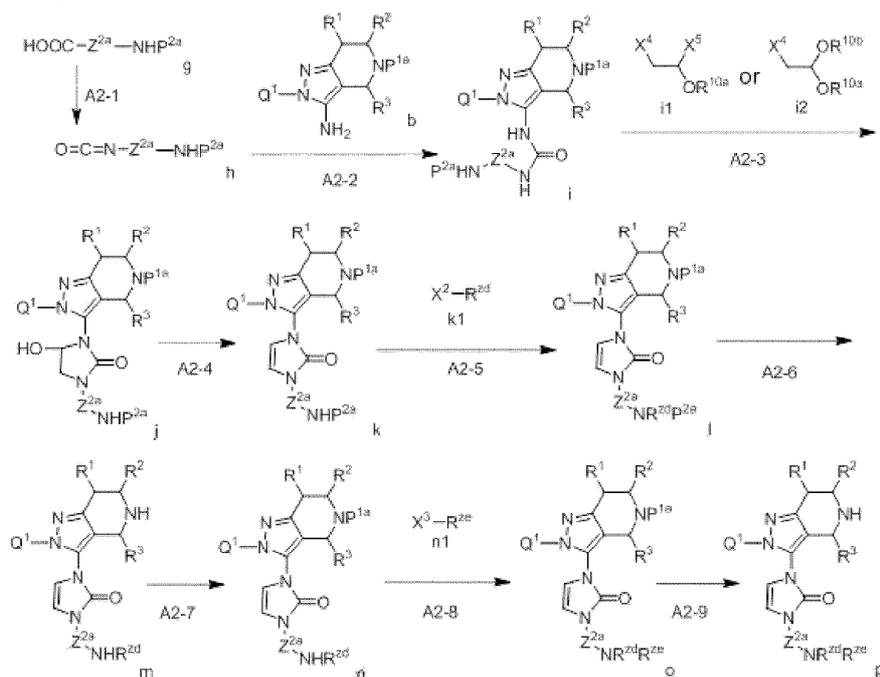
Время реакции обычно составляет от 30 мин до 10 ч, предпочтительно от 1 до 6 ч.

Следует отметить, что соединение f может быть получено в виде соли с кислотой, используемой в реакции, и такую соль можно перенести на следующую стадию.

Общий способ получения A2.

Когда Z<sup>2</sup> представляет собой объемную группу, такую как C<sub>3-15</sub>циклоалкил, который замещен -NR<sup>zd</sup>R<sup>ze</sup>, возможно получить соединение p, соответствующее соединению f, посредством общего способа получения A2, как показано на следующей схеме.

## Химическая формула 12



В формулах  $Z^{2a}$  представляет собой незамещенный  $C_{3-15}$ циклоалкил или 3-12 членный гетероцикл.  $P^{1a}$  и  $P^{2a}$  являются защитными группами для аминогруппы,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  независимо представляет собой уходящую группу,  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил, или  $R^{10a}$  и  $R^{10b}$  вместе с атомами кислорода, с которыми они соединены, и атомом углерода, к которому присоединены атомы кислорода, могут образовывать 5-7-членное 1,3 диоксациклоалкановое кольцо.

Примеры защитная группа для аминогруппы включают формил,  $(C_{1-6}$ алкил)карбонил (ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил и т.д.), карбамоил,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонил (метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и т.д.), замещенный силлил (триметилсиллил, триэтилсиллил, триизопропилсиллил, трет-бутилдиметилсиллил, трет-бутилдифенилсиллил и т.д.), аралкилоксикарбонил (бензилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил, и т.д.), аллил, аралкил. Примеры уходящей группы включают атом галогена, ацетилокси, трифторацетилокси, метансульфонилокси и паратолуолсульфонилокси.

Стадия A2-1.

Соединение g может приводиться в контакт с азидом в присутствии основания с получением соединения h.

Примеры основания включают третичные амины (триэтиламин, N-метилморфолин, диизопропилэтиламин, DBU, DABCO, и т.д.).

Примеры азида, включают азиды металлов, такие как азид натрия, триметилсилилазид, и дифенилфосфорилазид, причем дифенилфосфорилазид является предпочтительным.

Примеры растворителя включают эфирные растворители (тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, диизопропиловый эфир, циклопентилметиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан и т.д.), углеводородные растворители (гексан, гептан, бензол, толуол и т.д.), и растворители на основе амидов (N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метилпирролидон) и углеводородный растворитель, такой как толуол является предпочтительным.

Температура реакции обычно составляет от 0 до  $150^{\circ}C$ , предпочтительно от 10 до  $100^{\circ}C$ .

Время реакции обычно составляет от 1 ч до 10 ч, предпочтительно от 2 до 6 ч. Соединение g описано, например, в Journal of the American Chemical Society, 2016, 138, 1698-1708 и WO 2009/152133. Оно также может быть коммерчески получено от Enamine Ltd.

Стадия A2-2.

Соединение b, полученное на стадии A1-1b, может приводиться в контакт с соединением h в присутствии основания с получением соединения i.

Примеры основания включают третичные амины (триэтиламин, N-метилморфолин, диизопропилэтиламин, DBU, DABCO, и т.д.), и азотсодержащие ароматические соединения (пиридин, диметиламинопиридин, пиколин, (2,6)-лутидин, пиазин, пиридазин, и т.д.). Примеры растворителя включают эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир, диоксан, и углеводородный растворитель, такой как гексан, гептан, бензол, толуол, и т.д. Основание, такое как пиридин, может быть также использовано в виде растворителя.

Температура реакции обычно составляет от 0 до  $60^{\circ}C$ , предпочтительно от 5 до  $45^{\circ}C$ .

Время реакции обычно составляет от 30 мин до 50 ч, предпочтительно от 2 до 10 ч.

Стадия A2-3.

Соединение *i*, может приводиться в контакт с соединением *i1* или соединением *i2* в присутствии основания с получением соединения *j*.

Основание включает слабую основную неорганическую соль (карбонат натрия, карбонат калия, фосфат калия, карбонат цезия, и т.д.) и гидриды металлов (натрий гидрид, калий гидрид, и т.д.), и слабая основная неорганическая соль, такая как карбонат цезия, является предпочтительной.

Примеры соединения *i1* включают 1,2-дихлор-1-метоксиэтан, 1,2-дихлор-1-этоксиэтан, и 1,2-дихлор-1-изо-пропоксиэтан и 1,2-дихлор-1-трет-бутоксиэтан, и 1,2-дихлор-1-этоксиэтан являются предпочтительным. Соединение *i1* может быть коммерчески получено от Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. или FCH Group. Примеры соединения *i2* включают 2-хлор-1,1-диметоксиэтан, 2-хлор-1,1-диэтоксиэтан, 2-бром-1,1-диметоксиэтан, и 2-бром-1,1-этоксиэтан. Соединение *i2* может быть коммерчески получено от Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.

Примеры растворителя включают спиртовые растворители, такие как метанол и этанол; эфирные растворители, такие как ТГФ, диэтиловый эфир; растворители на основе сложных эфиров, такие как этилацетат, метилацетат; растворители на основе нитрилов, такие как ацетонитрил, бензонитрил, бензилцианид; и растворители на основе амидов, такие как N,N-диметилацетамид (DMA), N,N-диметил имидазолидинон (DMI), ДМФА. Растворитель на основе амида, такой как DMA, является предпочтительным. Температура реакции обычно составляет от 0 до 60°C, предпочтительно от 20 до 45°C.

Время реакции обычно составляет от 1 до 72 ч, предпочтительно от 12 мин до 35 ч.

Стадия A2-4.

Соединение *j* может приводиться в контакт с кислотой с получением соединения *k*. Примеры кислоты включают неорганическую кислоту (хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.д.), сульфоновую кислоту (метансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту и т.д.), и карбоновую кислоту, (муравьиную кислоту, уксусную кислоту, шавелевую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, малоновую кислоту, глюконовую кислоту, миндальную кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, фторуксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, винную кислоту, пропионовую кислоту, глутаровую кислоту и т.д.) и сульфоновая кислота, такая как метансульфоновая кислота является предпочтительной.

Примеры растворителя включают эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир и диоксан, и ТГФ является предпочтительным.

Температура реакции обычно составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от 20 до 80°C.

Время реакции составляет обычно от 15 мин до 6 ч, предпочтительно от 30 мин до 3 ч.

Стадия A2-5.

Соединение *k* может приводиться в контакт с соединением *k1* в присутствии основания с получением соединения *l*.

Примеры соединения *k1* включают C<sub>1-6</sub>алкил галогениды, такие как метилиодид, и (C<sub>1-6</sub>алкил)-карбонил галогениды, такие как ацетилхлорид. Когда R<sup>ZD</sup> представляет собой (C<sub>1-6</sub>алкил)карбонил, предпочтительно использовать ангидрид кислоты, который представлен в виде ((C<sub>1-6</sub>алкил)карбонил)<sub>2</sub>O, например, уксусный ангидрид вместо соединения *k1*.

Примеры основания включают гидриды металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития; и алкоксиды металлов, такие как трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-пентоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-пентоксид лития. Алкоксид металла, такой как пентоксид калия, является предпочтительным.

Примеры растворителя включают эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир, диоксан, и углеводородный растворитель, такой как гексан, гептан, бензол, толуол. ТГФ является предпочтительным.

Температура реакции обычно составляет от -50 до 50°C, предпочтительно от -40 до 40°C.

Время реакции составляет обычно от 1 мин до 2 ч, предпочтительно от 3 до 30 мин.

Стадия A2-6.

Защитную группу соединения *l* можно удалить с получением соединения *t*. Подходящий реагент или условия реакции могут быть выбраны в соответствии с типом защитной группы при удалении защитной группы. Когда защитной группой является трет-бутоксикарбонил, реакция с кислотой является предпочтительной. Примеры кислоты включают неорганическую кислоту (хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.д.), сульфоновую кислоту (метансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту и т.д.), и карбоновую кислоту, (муравьиную кислоту, уксусную кислоту, шавелевую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, малоновую кислоту, глюконовую кислоту, миндальную кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, фторуксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, винную кислоту, пропионовую кислоту, глутаровую кислоту и т.д.) и карбоновая кислота, такая как трифторуксусная кислота, является предпочтительной.

тельной.

Примеры растворителя включают эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, ТГФ, диметоксиэтан и т.д.; галоген-содержащие растворители, такие как дихлорметан (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), хлороформ, четыреххлористый углерод; N,N-диметилформамид; и ацетонитрил. Предпочтительным является галоген-содержащий растворитель, такой как CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Температура реакции обычно составляет от 0 до 60°C, предпочтительно от 10 до 40°C.

Время реакции обычно составляет от 30 мин до 10 ч, предпочтительно от 1 ч до 5 ч. Следует отметить, что соединение m может быть получено в виде соли с кислотой, используемой в реакции, и такую соль можно перенести на стадию A2-7.

Стадия A2-7.

Аминогруппа соединения m может быть защищена с получением соединения n. Подходящий реагент или условия реакции могут быть выбраны в соответствии с типом защитной группы при установке защитной группы. Когда защитной группой является C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонил, реакция с основанием является предпочтительной. Примеры соединений, используемых для защиты, включают хлорид метоксикарбонила, этоксикарбонилхлорид, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонилхлорид, бензоил хлорид (Z-Cl), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc-Cl) хлорид и ди-трет-бутилдикарбонат и ди-трет-бутилдикарбонат является предпочтительными. Примеры основания включают третичные амины (триэтиламин, N-метилморфолин, диизопропилэтиламин, DBU, DABCO, и т.д.), и азотсодержащие ароматические соединения (пиридин, диметиламинопиридин, пиколин, (2,6)-лутидин, пиразин, пиридазин, и т.д.) и третичный амин, такой как триэтиламин является предпочтительным. Примеры растворителя включают эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, ТГФ, диметоксиэтан и т.д.; галоген-содержащие растворители, такие как дихлорметан (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), хлороформ, четыреххлористый углерод; N,N-диметилформамид; и ацетонитрил. Предпочтительным является галоген-содержащий растворитель, такой как CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Температура реакции обычно составляет от 0 до 60°C, предпочтительно от 15 до 40°C.

Время реакции обычно составляет от 30 мин до 20 ч, предпочтительно от 1 до 5 ч.

Стадия A2-8.

Соединение n может приводиться в контакт с соединением n1 в присутствии основания с получением соединения o.

Примеры соединения n1 включают C<sub>1-6</sub>-алкил галогениды, такие как метилиодид, и (C<sub>1-6</sub>-алкил)-карбонил галогенид, такой как ацетилхлорид. Когда R<sup>2c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, предпочтительно, чтобы C<sub>1-6</sub>-алкил был или не замещен, или замещен C<sub>1-6</sub>-алкокси.

Данная стадия выполняется аналогично стадии A2-5, и основание, и растворитель, используемые в реакции, и температура реакции, время реакции аналогичны таковым на стадии A2-5.

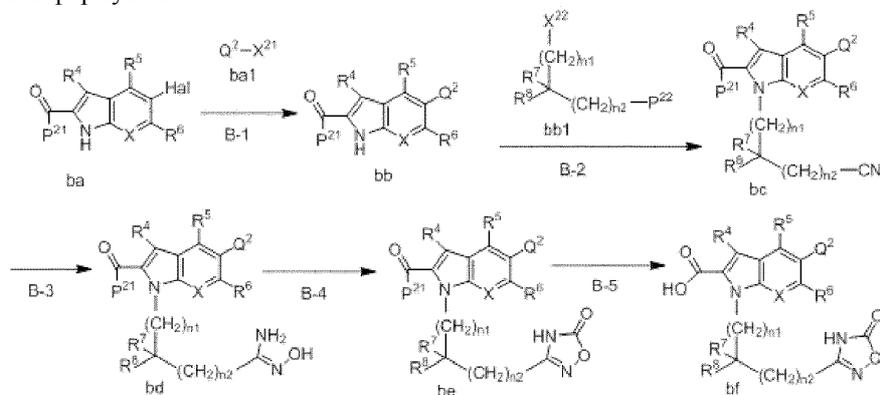
Стадия A2-9.

Защитную группу соединения o можно удалить с получением соединения p. Подходящий реагент или условия реакции могут быть выбраны в соответствии с типом защитной группы при удалении защитной группы. Когда защитная группа P<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил, снятие защитной группы с использованием кислоты является предпочтительным. Данная стадия выполняется аналогично стадии A1-5, и кислота, и растворитель, используемые в реакции, и температура реакции, время реакции аналогичны таковым на стадии A1-5.

Общий способ получения В.

Соединение bf можно получить посредством общего способа получения В, как показано на следующей схеме.

Химическая формула 13



В формулах P<sup>21</sup> представляет собой гидроксид, C<sub>1-6</sub>-алкокси, или -NR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>, и R<sup>21a</sup> и R<sup>21b</sup> независимо представляют собой атом водорода, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>6-10</sub>-арил,

X<sup>21</sup> представляет собой атом водорода, атом галогена, или -Zn-X<sup>21a</sup>, X<sup>21a</sup> представляет собой атом брома или атом йода, и

X<sup>22</sup> представляет собой уходящую группу.

Уходящая группа включает, например, атом галогена, ацетилокси, трифторацетилокси, метансульфонилокси, паратулоулсульфонилокси.

Стадия В-1.

Соединение *ba* может приводиться в контакт с соединением *ba1* в присутствии палладиевого катализатора с получением соединения *bb*.

Комплекс, образованный в реакционной смеси посредством отдельного добавления соединения палладия и лиганда может быть использован в качестве палладиевого катализатора. Может быть использован комплекс, полученный отдельно. Примеры лиганда включают 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, триметиленбис(дифенилфосфин), 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил. Примеры соединений палладия, которые можно комбинировать с лигандом, включают, например, ди- $\mu$ -хлорбис[( $\eta$ -аллил)палладий (II)], тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0).

Примеры палладиевого катализатора, которые могут быть использованы в настоящей стадии, включают трис(добензилиденацетон)дипалладий (0), 5,10,15,20-тетрафенил-21Н,23Н-порфин кобальт (II), палладий (II) ацетат, бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорид дихлордихлорметановый аддукт, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) гидроксид палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) и ди- $\mu$ -хлорбис[( $\eta$ -аллил) палладий (II)]. Предпочтительно использовать комплекс, образованный из соединения палладия, ди- $\mu$ -хлорбис [( $\eta$ -аллил)палладий (II)], и лиганда, 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил в качестве катализатора на стадии 11. Следует отметить, что стадия может быть проведена при наличии основания. Примеры основания включают слабую основную неорганическую соль (карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, ацетат натрия, ацетат калия, ацетат кальция и т.д.), гидриды металлов (гидрид натрия, гидрид калия и т.д.), и алкоксиды металлов (трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-пентоксид калия, трет-пентоксид натрия, трет-пентоксид лития и т.д.).

Примеры растворителя реакции включают эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир, диоксан и т.д.; растворители на основе амидов, такие как N,N-диметилацетамид (DMA), N N-диметил имидазолидинон (DMI), ДМФА. Растворитель может представлять собой смесь растворителя с водой.

Температура реакции обычно составляет от 10 до 200°C, предпочтительно от 40 до 130°C.

Время реакции составляет обычно от 1 мин. до 20 ч., предпочтительно от 10 мин до 10 ч.

Соединение *ba* можно получить коммерчески от Aurora Fine Chemicals. Оно также может быть получено по методике, описанной в Synthetic Communications, 39 (14), 2506-2515, 2009. Оно также может быть получено посредством этерификации или амидирования соединения *ba*, где -COP<sup>21</sup> представляет собой -COOH.

Соединение *ba1*, где X<sup>21</sup> представляет собой -Zn-X<sup>21a</sup>, может быть получено коммерчески от Focus Synthesis LLC. Либо оно может быть получено по методике, описанной в WO 2014/201206.

Стадия В-2.

Соединение *bb* может приводиться в контакт с соединением *bb1* в присутствии основания с получением соединения *bc*.

Примеры основания включают в себя гидриды металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия и т.д., и гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид цезия и гидроксид калия является предпочтительным.

Примеры растворителя реакции включают растворители на основе амидов, такие как N,N-диметилацетамид (DMA), N N-диметилимидазолидинон (DMI), и ДМФА, и DMI является предпочтительным. Растворитель может представлять собой смесь растворителя с водой.

Температура реакции обычно составляет от -10 до 100°C, предпочтительно от 0 до 45°C.

Время реакции обычно составляет от 30 мин до 10 ч, предпочтительно от 1 до 5 ч. Соединение *bb* может быть получено коммерчески от Aquila PharmaTech LLC. Оно может быть получено по методике, описанной в WO 2013/010904, Organic Letters, 7 (18), 3965-3968, 2005 или US 5998438.

Стадия В-3.

Соединение *bc* может приводиться в контакт с гидросиламином (H<sub>2</sub>NOH) с получением соединения *bd*.

Примеры растворителя реакции включают апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид, диметилацетамид и 1-метил-2-пирролидон, и спиртовые растворители, такие как метанол и этанол, и ДМСО является предпочтительным. Растворитель может представлять собой смесь растворителя с водой. Температура реакции обычно составляет от -10 до 100°C, предпочтительно от 20 до 45°C.

Время реакции обычно составляет от 2 до 72 ч, предпочтительно от 3 до 36 ч. Соединение *bd* может быть перенесено на стадию В-4 без выделения или очистки.

## Стадия В-4.

Соединение bd может приводиться в контакт с трифосгеном, сложным эфиром хлоркарбонной кислоты (метилхлоркарбонатом, этилхлоркарбонатом, изопропилхлоркарбонатом и т.д.), карбонилдимидазолом и т.д., предпочтительно карбонилдимидазолом в присутствии основания, с получением соединения be. Примеры основания включают третичные амины (триэтиламин, N-метилморфолин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабициклоундец-7-ен (ДБУ), DABCO, и т.д.), и гидроксиды металлов (гидроксид натрия, гидроксид калия) и третичный амин, такой как ДБУ, является предпочтительным.

Примеры растворителя включают апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид, диметилацетамид и 1-метил-2-пирролидон, спиртовые растворители, такие как метанол и этанол, и эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир, и диоксан, и ДМСО является предпочтительным.

Температура реакции обычно составляет от -10 до 100°C, предпочтительно от 20 до 45°C.

Время реакции составляет обычно от 10 мин до 10 ч, предпочтительно от 15 мин до 2 ч.

## Стадия В-5.

Защитная группа соединения be, с защитной группой P<sup>21</sup>, может быть удалена с использованием основания с получением соединения bf.

Примеры основания включают гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид цезия; и алкоксиды металлов, такие как трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-пентоксид калия, трет-пентоксид натрия и трет-пентоксид лития.

Примеры растворителя включают спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, метоксиэтанол, трет-бутиловый спирт; эфирные растворители, такие как ТГФ, диэтиловый эфир; и растворители на основе амидов, такие как N,N-диметилацетамид (DMA), N,N-диметилимидазолидинон (DMI), и ДМФА. Растворитель может также представлять собой смесь растворителя с водой.

Температура реакции обычно составляет от -20 до 120°C, предпочтительно от 20 до 100°C.

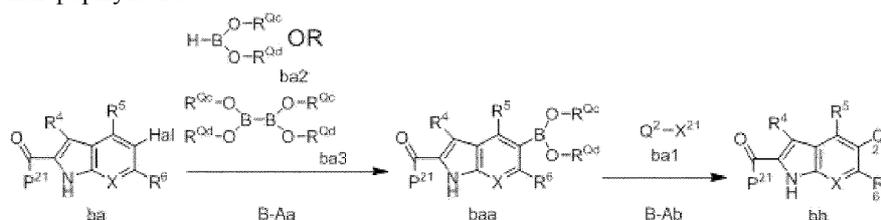
Время реакции составляет обычно от 20 мин до 10 ч, предпочтительно от 30 мин до 5 ч.

Обратите внимание, что порядок стадий В-1, В-2, В-3, В-4 и В-5 может быть изменен. Например, соединение ba может быть последовательно подвергнуто стадиям В-2 и В-1 для получения соединения bc. Соединение ba может быть последовательно подвергнуто стадиям В-2, В-3, В-4, В-5 и В-1 для получения соединения bf. Соединение ba может быть последовательно подвергнуто стадиям В-2, В-3, В-4, В-1 и В-5 для получения соединения bf.

## Стадия В-Аа и стадия В-Аб.

Кроме того, когда X<sup>21</sup> представляет собой атом галогена, соединение ba может быть перенесено на следующий стадии В-Аа и В-Аб с получением соединения bb, и соединение bb также может быть перенесено на стадию В-2.

## Химическая формула 14



В формулах R<sup>Qc</sup> и R<sup>Qd</sup> независимо представляют собой атом водорода или C<sub>1-6</sub>алкил, или R<sup>Qc</sup> и R<sup>Qd</sup> вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атом углерода, к которому присоединены атомы кислорода, могут образовывать 1,3,2-диоксабороланил или 1,3,2-диоксаборинанил.

## Стадия В-Аа.

Соединение ba может приводиться в контакт с соединением ba2 или соединением ba3 в присутствии палладиевого катализатора с получением борорганического соединения baa. Данная стадия может быть проведена в присутствии основания. Данная стадия проводится аналогично стадии В-1, и палладиевый катализатор, основание, растворитель, используемые в реакции, или температура реакции и время реакции аналогичны таковым на стадии В-1.

Примеры соединения ba2 включают пинаколборан, 4,6,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан. Соединение ba3 включает, например, дибороновую кислоту, пинаколдиборан (4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолан)), бис(неопентилгликолато)диборон и бис(гексиленгликолато)диборон. Данные соединения могут быть получены в виде коммерческого продукта от Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Или по методике, описанной в на Journal of American Chemical Society, 131 (45), 16346-16347, 2009 или Organic Synthesis, 77, 176-185, 2000, они также могут быть получены с использованием i) пинакола и ii) диборана, комплекса BH<sub>3</sub> · ТГФ или комплекса BH<sub>3</sub> · диметилсульфид.

Борорганическое соединение baa может быть перенесено на стадию В-Аб без выделения.

Стадия В-Аб.

Борорганическое соединение баа может приводиться в контакт с соединением ба1 в присутствии основания с получением соединения bb.

Примеры основания включают слабую основную неорганическую соль (карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.д.), и карбонат натрия является предпочтительным.

Растворитель, используемый в реакции, или температура реакции и время реакции аналогичны таковым на стадии В-1.

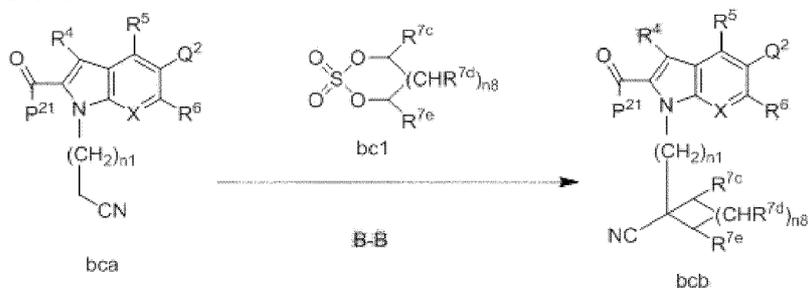
Следует отметить, что превращение соединения ба1 в борорганическое соединение, аналогичное превращению соединения ба в соединение баа, с последующим его приведением в контакт с соединением ба также приводит к соединению bb.

Стадия В-В.

Кроме того, когда соединение bb1 представлено  $X^{21}-(CH_2)_{n1}-CH_2-CN$ , соединение бса, соответствующее соединению bc, полученному на стадии В-2, может быть перенесено на стадию ВВ, т.е. приводится в контакт с соединением bc1 в присутствии основания с получением соединения bcb, соответствующего соединению bc, в котором  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

$C_{3-15}$ циклоалкановое кольцо и  $C_{3-15}$ циклоалкановое кольцо, образованное объединением  $R^7$  и  $R^8$  могут быть замещено одним-тремя  $C_{1-6}$ алкилами, и полученное соединение может быть перенесено на стадию В.

Химическая формула 15



В формулах  $R^{7c}$ ,  $R^{7e}$  и  $R^{7d}$ , присутствующие в числе  $n8$ , каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C1-6$  алкил, и  $n8$  равно целому числу от 0 до 3. Основание включает, например, гидриды металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия, бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS) и бис(триметилсилил)амид натрия (NaHMDS), бис(триметилсилил)амид калия (KHMDS), диизопропиламид лития (ЛДА) и 2,2,6,6-тетрамилпирролидид лития и KHMDS являются предпочтительными.

Растворитель включает, например, эфирные растворители, такие как ТГФ, диэтиловый эфир и дioxан, растворители на основе амидов, такие как  $N,N$ -диметилацетамид (DMA),  $N,N$ -диметилимидазолидинон (DMI), ДМФА,  $N,N$  диметилпропиленмочевина (DMPU), и растворитель на основе амида, такой как DMPU является предпочтительным.

Температура реакции составляет, например, от  $-20$  до  $40^\circ C$ , предпочтительно от  $-10$  до  $10^\circ C$ .

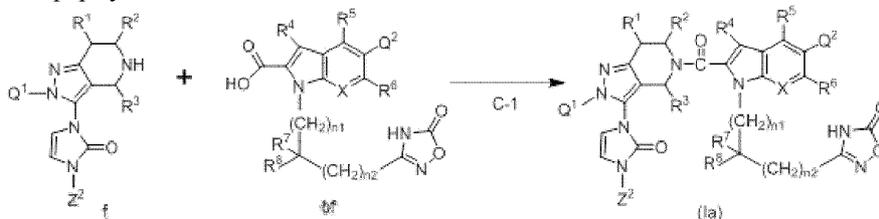
Время реакции составляет, например, от 30 мин до 8 ч, предпочтительно от 1 до 4 ч.

Соединение bc1 может быть получено в виде коммерческого продукта от CGeneTech, Inc. Оно также может быть получено по методике, описанной в Organic Letters, 12 (17), 3938-3941, 2010.

Общий способ получения С.

Стадия С-1.

Химическая формула 16



Соединение f (или соединение p) и соединение bf могут быть введены в реакцию конденсации с использованием конденсирующего агента в присутствии основания, и может быть получено соединение (Ia).

Примеры конденсирующего агента включают в себя конденсирующие агенты на основе ВОР, такие как бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфоний (ВОР), бензотриазол-1-илокси-трис(пирролидино)фосфоний (РуВОР (зарегистрированная торговая марка)), РуАОР, ВроР, РуСлоР, РуВроР (зарегистрированная торговая марка), DEРВТ; 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина хлорида  $N$ -гидрат (DMТ-ММ), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетрамилурионий тетрафторборат (ТВТУ), [ди-

метиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]диметилазоний гексафторфосфат (НАТУ) и этил(гидроксиимино)цианоацетат (Охута). НАТУ является предпочтительным.

Примеры основания включают третичные амины (триэтиламин, N-метилморфолин, диизопропилэтиламин, DBU, DABCO, и т.д.), и азотсодержащие ароматические соединения (пиридин, диметиламинопиридин, пиколлин, (2,6-)-лутидин, пиразин, пиридазин, и т.д.) и третичный амин, такой как диизопропилэтиламин является предпочтительным.

Примеры растворителя включают эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир и диоксан, апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид, диметилацетамид и 1-метил-2-пирролидон, и апротонный полярный растворитель, такой как ДМФА является предпочтительным.

Температура реакции составляет, например, от 0 до 80°C, предпочтительно от 20 до 60°C.

Время реакции составляет, например, от 1 мин до 10 ч, предпочтительно от 30 мин до 5 ч.

Следует отметить, что соединение (Ia) может быть получено посредством изменения порядка стадий, например, посредством последовательного введения соединения D на стадии A1-5, C-1, A1-4, последовательно введения соединения Ba на стадии B-2, B-3, B-4, B-5, C-1 и B-1.

Кроме того, соединение, представленное формулой (I), может быть приведено в контакт с кислотой или основанием, которые могут быть использованы при производстве фармацевтических составов для получения его соли. Соль может быть любой фармацевтически приемлемой солью, и примеры таких солей включают соли неорганических кислот (соль хлористоводородной кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль йодистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль фосфорной кислоты и т.д.), соли сульфоновой кислоты (соль метансульфоновой кислоты, соль этансульфоновой кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль толуолсульфоновой кислоты и т.д.), соли карбоновой кислоты (соль муравьиной кислоты, соль уксусной кислоты, соль щавелевой кислоты, соль малеиновой кислоты, соль fumarовой кислоты, соль лимонной кислоты, соль яблочной кислоты, соль янтарной кислоты, соль малоновой кислоты, соль глюконовой кислоты, соль миндальной кислоты, соль бензойной кислоты, соль салициловой кислоты, соль фторуксусной кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль винной кислоты, соль пропионовой кислоты, соль глутаровой кислоты, соль адипиновой кислоты, соль никотиновой кислоты и т.д.), соли щелочных металлов (литиевая соль, натриевая соль, калиевая соль, цезиевая соль, рубидиевая соль и т.д.), соли щелочноземельных металлов (магниева соль, кальциевая соль и т.д.), соли аммония (аммониевая соль, алкиламмониевая соль, диалкиламмониевая соль, триалкиламмониевая соль, тетраалкиламмониевая соль и т.д.) и соли основных аминокислот (соль лизина, соль аргинина и т.д.), и соли щелочных металлов и соли щелочноземельных металлов являются предпочтительными, и соли натрия и соли кальция являются еще более предпочтительными. Например, свободная форма соединения, представленного формулой (I), может быть суспендирована или растворена в спирте, таком как метанол и этанол, или ацетонитриле, ацетоне, диметилсульфоксиде и т.д., и основной водный раствор, содержащий ион натрия из гидроксида натрия, и т.д., метанольный раствор, содержащий метоксид натрия, или этанольный раствор, содержащий этоксид натрия, добавляют, чтобы получить натриевую соль соединения, представленного формулой (I). Температура реакции составляет, например, от 0 до 80°C, предпочтительно от 20 до 60°C.

Соединение, представленное формулой (I) или его соль может представлять собой сольват, или не-сольват. Растворитель, содержащийся в сольвате, может быть водой или органическим растворителем. Спирты (например, метанол, этанол, n-пропанол), диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, диметилсульфоксид могут быть использованы в качестве органического растворителя. Соединение, представленное формулой (I), и его соль предпочтительно можно использовать в форме гидрата, и его также предпочтительно используют в форме не-сольвата. Доля растворителя (предпочтительно молекулы воды) по отношению к соединению содержащему лишь соединение, представленное формулой (I), или его соль составляет, например, от 0,1 до 10, и от 0,5 до 6 является более предпочтительной. Кроме того, доля растворителя может колебаться в зависимости от влажности, способа производства и сезона производства.

Сольват соединения, представленного формулой (I), или его соли может быть получен общепринятым способом, таким как осаждение соединения, представленного формулой (I), или его соли из растворителя. Кроме того, гидрат может быть получен осаждением соединения, представленного формулой (I), или его соли из водосодержащего органического растворителя.

Сольват соединения, представленного формулой (I), или его соли может быть преобразован в соединение, представленное формулой (I), или его соль обычным способом, таким как нагревание при пониженном давлении.

Соединение, используемое в качестве фармацевтического средства, предпочтительно представляет собой соединение, представленное формулой (I) per se (в свободной форме), гидрат свободной формы, соль свободной формы, и гидрат соли, более предпочтительно, представляет собой свободную форму, гидрат свободной формы, натриевую соль свободной формы, гидрат натриевой соли, кальциевую соль свободной формы и гидрат кальциевой соли.

Соединение, представленное формулой (I) или его соль, или сольват, либо соединения, либо соли соединения, по данному изобретению может быть использовано в виде кристаллической или аморфной

формы.

Данное изобретение включает все стереоизомеры соединения, представленного формулой (I) (например, энантиомеры, диастереомеры (в том числе цис- и транс-изомер геометрические изомеры)), рацемическую форму изомеров и другие смеси. Например, соединение по данному изобретению может иметь один или несколько асимметричных центров, и данное изобретение включает рацемическую смесь, смесь диастереомеров и энантиомеры такого соединения.

Данное изобретение включает в себя вариант осуществления, в котором атом, входящий в состав соединения данного изобретения, представленного формулой (I) представляет собой изотоп, и включает в себя вариант осуществления, в котором по меньшей мере один атом замещен атомом, имеющим тот же атомный номер (число протонов) и другое массовое число (сумма протонов и нейтронов). Примеры изотопов, включенных в соединение по настоящему изобретению, включают атом водорода, атом углерода, атом азота, атом кислорода, атом фосфора, атом серы, атом фтора, атом хлора, которые соответственно включают  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ . В частности, радиоизотопы, которые испускают излучение при распаде, такие как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , полезны в фармацевтических составах или топографических исследованиях соединений *in vivo*. Стабильный изотоп не распадается, его количество не изменяется и он не обладает радиоактивностью, поэтому он может быть безопасно использован. Когда атом, который включают в состав соединения по данному изобретению, является изотопом, он может быть трансформирован в соответствии с обычным способом посредством замены реагента, используемого в синтезе, на реагент, содержащий соответствующий изотоп. Соединение по данному изобретению, его соль или их сольват обладают эффектом агониста рецептора GLP1 и эффектом снижения уровня глюкозы в крови, и их можно использовать для профилактики или лечения инсулиннезависимого сахарного диабета (сахарный диабет 2 типа), гипергликемии, нарушения толерантности к глюкозе, инсулиннезависимого сахарного диабета (сахарный диабет 1 типа), диабетических осложнений, ожирения, гипертонии, гиперлипидемии, атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, инфаркта головного мозга, неалкогольного стеатогепатита, болезни Паркинсона или деменции при введении указанного соединения пациентам в форме фармацевтической композиции в фармакологически эффективном количестве и подходящим способом введения.

Термин "диабет", как он используется в данном документе, описывает состояние или заболевание, при котором метаболизм, выработка и использование глюкозы становятся недостаточными из-за неспособности организма поддерживать соответствующий уровень глюкозы в крови и охватывает инсулинозависимый сахарный диабет (диабет типа 1) и инсулиннезависимый сахарный диабет (диабет типа 2).

Термин "гипергликемия", как он используется в данном документе, относится к состоянию, при котором уровень глюкозы в плазме натощак или после введения глюкозы является выше нормального значения (например, от 80 до 110 мг/дл у человека натощак), что является типичным симптомом диабета.

Термин "нарушение толерантности к глюкозе", как он используется в данном документе, включает инсулинорезистентное нарушение толерантности к глюкозе и гипосекрецию инсулина.

Термин "диабетическое осложнение", как он используется в данном документе, описывает осложнение, вызванное диабетом или гипергликемией, и оно может быть острым или хроническим сложным комплексом. Термин "острый комплекс", как он используется в данном документе, включает кетоацидоз и инфекционные заболевания (например, кожную инфекцию, инфекцию мягких тканей, инфекцию желчевыводящей системы, инфекцию дыхательной системы, инфекцию мочевых путей), и термин "хронический комплекс", как он используется в данном документе, включает, например, микроангиопатию (например, нефропатию, ретинопатию), невропатию (например, расстройство чувствительных нервов, расстройство двигательных нервов, расстройство вегетативных нервов) и гангрену. Основные диабетические комплексы включают диабетическую ретинопатию, диабетическую нефропатию и диабетическую невропатию. Термин "ишемическая болезнь сердца", как он используется в данном документе, включает инфаркт миокарда и стенокардию.

Термин "деменция", как он используется в данном документе, включает, например, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию и диабетическую деменцию. Способ введения может представлять собой системное введение, включая пероральное введение, ректальное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, подкожное введение, внутривлагалищное введение, внутрибрюшинное введение, внутривезикулярное введение и вдыхание, а также местное введение с помощью мази, гелей и крема.

При использовании соединения по данному изобретению, его соли или сольвата либо соединения, либо соли соединения в форме фармацевтической композиции его обычно составляют в виде определенного фармацевтического состава (лекарственной формы). Примеры таких фармацевтических составов включают таблетку, капсулу, гранулы, порошки, тонкие гранулы, пилюли, водный или неводный раствор или суспензию. Кроме того, соединение по настоящему изобретению, его соль или сольват либо соединения, либо соли соединения, также могут быть использованы в форме различных составов с контролируемым высвобождением. Примеры таких составов с контролируемым высвобождением включают, например, таковые, которые должны быть встроены в организм, таковые, которые наносят на слизистую оболочку полости рта или слизистую оболочку носа. Раствор или суспензия могут быть помещены в контейнеры для хранения, подходящие для разделения на соответствующие вводимые количества. Различ-

ные фармацевтические составы могут быть получены хорошо известным способом посредством смешивания соединения по настоящему изобретению, его соли или сольвата либо соединения, либо соли соединения и фармацевтически приемлемой добавки. Примеры таких добавок включают, например, вспомогательное вещество, смазывающее вещество (покрывающий агент), связующий агент, дезинтегратор, стабилизатор, корректирующие вещества, основу, диспергатор, разбавитель, поверхностно-активное вещество или эмульгатор.

Примеры вспомогательного вещества включают крахмал (крахмал, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, и т.п.), лактозу, кристаллическую целлюлозу, и дикальцийфосфат.

Примеры смазывающего вещества (покрывающего агента) включают этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, шеллак, тальк, карнаубский воск и парафин.

Примеры связующего средства включают поливинилпирролидон, макрогол и соединения, которые являются такими же, как вышеуказанное вспомогательное вещество. Примеры дезинтегратора включают химически модифицированный крахмал и целлюлозу, такие, как кроскармеллозу натрия, натрий карбоксиметилкрахмал, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, и соединения, которые являются такими же, как вышеуказанное вспомогательное вещество.

Примеры стабилизатора включают пара-оксибензоаты, такие как метилпарабен и пропилпарабен; хлорид бензалкония; фенолы, такие как фенол и крезол; тимеросал; дегидроуксусную кислоту; и сорбиновую кислоту.

Примеры корректирующих веществ включают подсластитель, подкислитель и ароматизатор, которые обычно используются.

Примеры основания включают жиры, такие как свиной жир; растительное масло, такое как оливковое масло и кунжутное масло; высшие спирты, такие как стеариловый спирт и цетанол; животное масло; ланолиновую кислоту; вазелин; парафин; бентонит; глицерин; и гликолевое масло.

Примеры диспергаторов включают производные целлюлозы (арабский каучук, трагакант, метилцеллюлозу и т.д.), сложные полиэфиры, стеариновую кислоту, сорбитансесквиеат, моностеарат алюминия, альгинат натрия, полисорбат, и сложный эфир сорбитана и жирной кислоты.

Примеры растворителя или разбавителя в жидкой композиции включают фенол, хлоркрезол, очищенную воду, дистиллированную воду и т.д.

Примеры поверхностно-активного вещества или эмульгатора включают полисорбат 80, полиоксил-стеарат 40, лауромакрогол.

Содержание соединения по данному изобретению, его соли, или сольвата либо соединения, либо соли соединения в фармацевтическом составе, отличается от такового в лекарственной форме, но различие, как правило, составляет 0,01 до 100 мас. %.

Фармацевтическая композиция может содержать один тип или два или более типов соединения по данному изобретению, его соль или сольват либо соединения, либо соли соединения.

При использовании соединения по данному изобретению, его соли или сольвата либо соединения, либо соли соединения в качестве профилактического агента или терапевтического агента для инсулиннезависимого сахарного диабета (диабет типа 2) или ожирения, количество, подлежащее введению, может быть соответствующим образом определено в соответствии с серьезностью симптома, возрастом, массой тела, относительным состоянием здоровья, сочетанием с другими лекарствами и способом введения. Например, когда субъектом введения является гомеотерм, особенно человек, дозировка в день составляет от 0,01 до 10000 мг, предпочтительно от 0,1 до 1000 мг при пероральном введении и от 0,001 до 3000 мг, предпочтительно от 0,01 до 300 мг при непероральном введении. Следует обратить внимание, что вышеуказанная дозировка может вводиться от одного раза в день до одного раза в несколько недель, или она может быть разделена на два или более раз в день.

Эффективное количество соединения по данному изобретению, его соли или сольвата либо соединения, либо соли соединения означает терапевтически эффективное количество или профилактически эффективное количество, и может быть соответствующим образом определено в соответствии с серьезностью симптома, возрастом, массой тела, относительным состоянием здоровья, сочетанием с другими лекарствами и способом введения.

### Примеры

Содержание данного изобретения поясняется более подробно с помощью следующих примеров и ссылочных примеров. Все исходные материалы и реагенты были получены от коммерческих поставщиков или получены согласно общеизвестным способам. Комнатной температурой (к.т.) является температура от 5 до 35°C. Силикагель, используемый в данном документе, получали от SHOKO Scientific Purification Pack (зарегистрированный товарный знак) SI 60 мкм (Shoko Scientific Co., Ltd.), Biotage (зарегистрированный товарный знак) SNAP Ultra Silica Cartridge (Biotage) или SNAP KP-Sil Cartridge (Biotage), обратнoфазовый силикагель представлял собой Wakosil (зарегистрированный товарный знак) 25C18 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) или Biotage (зарегистрированный товарный знак) SNAP Ultra C18 Cartridge (Biotage). Очистку соединений посредством ВЭЖХ осуществляли с использованием системы ВЭЖХ/МС AutoPurification (Waters) или системы препаративной ВЭЖХ с функцией впрыска/фракционирования (Гилсон). Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР записывали, используя или не используя Me<sub>4</sub>Si в качестве внутреннего эта-

лонного материала, и используя ECP-400 (JEOL), Agilent 400-MR (Agilent Technologies Japan, Ltd), AVANCE3 300 МГц (Bruker) или AVANCE3 600 МГц Cryo-TCI (Брукер) (s=синглет, brs=широкий синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, dd=дублет дублетов, ddd=дублет дублетов дублетов, m=мультиплет). Для определения химического сдвига в спектрах ЯМР использовали Me<sub>4</sub>Si или дейтерированный растворитель в качестве эталона, и химические сдвиги представлены в м.д. (миллионные доли, δ), и константы расщепления (J) представлены в Гц (Герц). ЖХ/МС осуществляли посредством измерения времени удерживания и масс-спектрометрию выполняли с использованием инструмента и условий анализа указанных в таблице 1. Микроволновый реактор использовал источник излучения Initiator™ (Biotope). Масс-спектрометрический анализ в ЖХ/МС выполняли с использованием следующих масс-спектрометров: SQD (Waters), SQD2 (Waters), 2020 (Shimadzu) или 2010EV (Shimadzu).

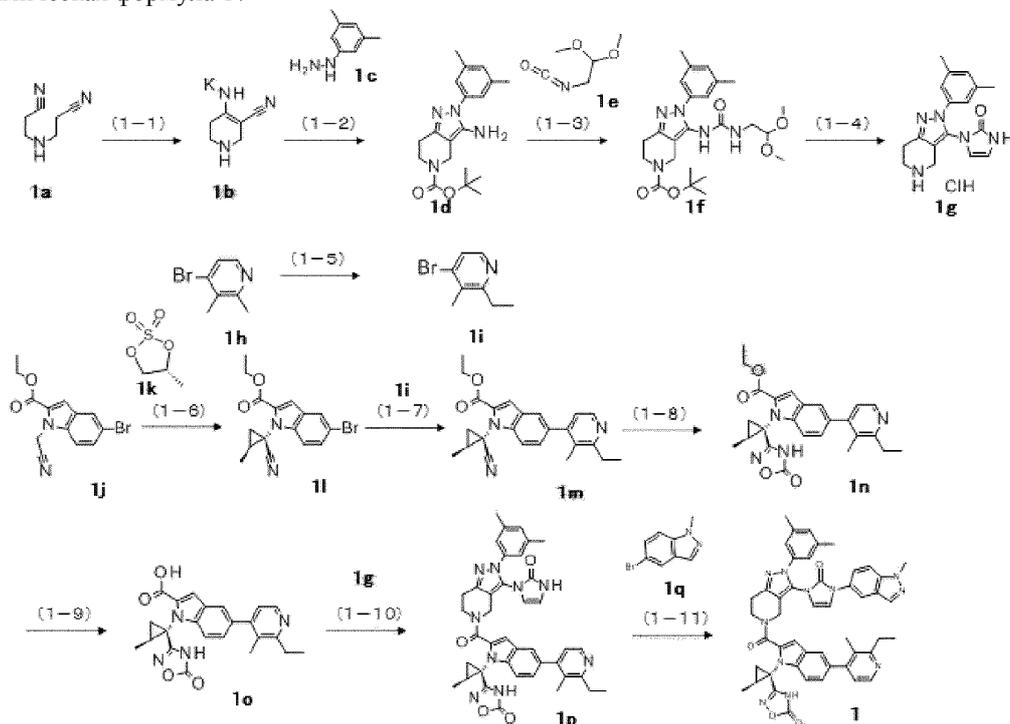
Таблица 1  
Инструмент и аналитические условия, используемые для ЖХ/МС

Условия ЖХ/МС Анализа, №	Инструмент	Колонка	Подвижная фаза, градиент и скорость потока
SMD-FA05-1	nexera/2020	Speed Core C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 0/100 (1,5 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SMD-FA05-2	nexera/2020	Metric Core C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 0/100 (1,5 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SMD-FA05-3	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 0/100 (1,5 мин.) → 0/100 (0,7 мин.), 1 мл/мин.
SMD-FA05-long	nexera/2020	Speed Core C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 05/95 → 0/100 (4,5 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SMD-FA10-1	UFLCXR/2020	Phenomenex Kinetex C18 3,0 мм I.D.x50 мм, 2,6 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 90/10 → 0/100 (1,2 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1,5 мл/мин.
SMD-FA10-2	UFLCXR/2020	Kinetex XB-C18 3,0 мм I.D.x50 мм, 2,6 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 90/10 → 0/100 (1,2 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1,5 мл/мин.
SMD-FA10-3	UFLCXR/2020	Kinetex XB-C18 3,0 мм I.D.x50 мм, 2,6 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 90/10 → 0/100 (1,1 мин.) → 0/100 (0,7 мин.), 1,5 мл/мин.
SMD-FA10-4	UFLCXR/2020	Acquity BEH C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 1,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 90/10 → 0/100 (1,1 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 0,7 мл/мин.
SMD-FA10-5	Nexera/2020	Accucore 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 90/10 → 0/100 (1,1 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1,0 мл/мин.
SMD-FA1060-1	UFLCXR/2020	Kinetex XB-C18 3,0 мм I.D.x50 мм, 2,6 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 90/10 → 40/60 (4,0 мин.) → 5/95 (0,5 мин.), 1,5 мл/мин.
SMD-FA10-long	UFLCXR/2020	Phenomenex Kinetex C18 3,0 мм I.D.x50 мм, 2,6 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 90/10 → 0/100 (4,5 мин.) → 0/100 (1,3 мин.), 1,1 мл/мин.
SMD-TFA05-1	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,05% ТФУ H <sub>2</sub> O/0,05% ТФУ MeCN = 95/5 → 0/100 (1,5 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SMD-TFA05-2	nexera/2020	Metric Core C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,05% ТФУ H <sub>2</sub> O/0,05% ТФУ MeCN = 95/5 → 0/100 (1,5 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SMD-TFA05-3	nexera/2020	Kinetex 1,7μ C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 1,7 мкм	0,05% ТФУ H <sub>2</sub> O/0,05% ТФУ MeCN = 95/5 → 0/100 (1,5 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SMD-TFA05-4	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,05% ТФУ H <sub>2</sub> O/0,05% ТФУ MeCN = 95/5 → 0/100 (1,1 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SMD-TFA05-5	UFLCXR/2020	Shim-pack XR-ODS 3,0 мм I.D.x50 мм, 2,2 мкм	0,05% ТФУ H <sub>2</sub> O/0,05% ТФУ MeCN = 95/5 → 0/100 (1,2 мин.) → 0/100 (1,0 мин.), 1 мл/мин.
SMD-TFA05-6	UFLCXR/2020	Shim-pack XR-ODS 3,0 мм I.D.x50 мм, 2,2 мкм	0,05% ТФУ H <sub>2</sub> O/0,05% ТФУ MeCN = 95/5 → 0/100 (2,2 мин.) → 0/100 (1,0 мин.), 1 мл/мин.
SMD-FA05-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 0/100 (1,5 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.

SMD-FA50-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 50/50 → 0/100 (1,0 мин.) → 0/100 (1,0 мин.), 1 мл/мин.
SMD-TFA05-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,05% ТФУ H <sub>2</sub> O/0,05% ТФУ MeCN = 95/5 → 0/100 (1,5 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SMD-TFA50-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,05% ТФУ H <sub>2</sub> O/0,05% ТФУ MeCN = 50/50 → 0/100 (1 мин.) → 0/100 (1 мин.), 1 мл/мин.
SQD-FA05-1	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 0/100 (1,0 мин.) → 0/100 (0,4 мин.), 0,9 мл/мин.
SQD-FA05-2	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express RP-Amide 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 0/100 (1,0 мин.) → 0/100 (0,4 мин.), 1 мл/мин.
SQD-FA05-3	Aquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 0/100 (1,0 мин.) → 0/100 (0,4 мин.), 1 мл/мин.
SQD-FA05-4	Aquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 0/100 (1,0 мин.) → 0/100 (0,4 мин.), 1 мл/мин.
SQD-FA50-1	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express RP-Amide 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 50/50 → 0/100 (0,7 мин.) → 0/100 (0,7 мин.), 1 мл/мин.
SQD-AA05-1	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 5 мкм	10мМ AcONH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O/MeOH = 95/5 → 0/100 (1 мин.) → 100 (0,4 мин.), 1 мл/мин.
SQD-AA05-2	Aquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	10мМ AcONH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O/MeOH = 95/5 → 0/100 (1 мин.) → 100 (0,4 мин.), 1 мл/мин.
SQD-AA50-1	Aquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	10мМ AcONH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O/MeOH = 50/50 → 0/100 (0,7 мин.) → 100 (0,7 мин.), 1 мл/мин.
SQD-FA05-long	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 0/100 (4,5 мин.) → 0/100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SQD-FA0550-long	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 2,7 мкм	0,1%FA H <sub>2</sub> O/0,1%FA MeCN = 95/5 → 5/50 (4,5 мин.) → 0/100 (0,01 мин.) → 0/100 (0,49 мин.), 1 мл/мин.
SQD-AA50-long	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 5 мкм	10мМ AcONH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O /MeOH = 50/50 → 0/100 (4,5 мин.) → 100 (0,5 мин.), 1 мл/мин.
SQD-AA0550-long	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1 мм I.D.x50 мм, 5 мкм	10мМ AcONH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O /MeOH = 95/5 → 50/50 (4,5 мин.) → 0/100 (0,01 мин.) → 0/100 (0,49 мин.), 1 мл/мин.

Пример 1. Синтез 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она (соединение 1).

Химическая формула 17



Стадия 1-1.

Калий [(5-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)амид] (соединение 1b) К раствору 3-(2-цианоэтиламино)пропаннитрила (соединение 1a, 22,0 г, 179 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (179 мл) добавляли раствор 1М трет-бутоксид калия в ТГФ (179 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали ТГФ (50 мл), и затем фильтрат сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения 1b (23,8 г, выход 83%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  124 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,14 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 3,33 (2H, т,  $J=1,3$  Гц), 2,90 (2H, т,  $J=5,9$  Гц), 2,21 (2H, тт,  $J=5,9$ , 1,3 Гц).

Стадия 1-2.

трет-Бутил-3-амино-2-(3,5-диметилфенил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 1d).

К этанольному (57,9 мл) раствору гидрохлорида 3,5-диметилфенилгидразина (соединение 1c, 5,00 г, 29,0 ммоль) и соединения 1b, полученного на стадии 1-1 (4,67 г, 29,0 ммоль), добавляли 2 н. хлористоводородную кислоту (23,2 мл, 46,3 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После того как реакцию смесь охлаждали до 0°C, водный 5М раствор гидроксида натрия (9,27 мл, 46,3 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (6,64 г, 30,4 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали с использованием этилацетата, затем органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили безводным сульфатом магния. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=от 0:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения 1d (7,82 г, выход 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  343 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,99 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 1-3.

трет-Бутил-3-(2,2-диметоксиэтилкарбамоиламино)-2-(3,5-диметилфенил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 1f).

К раствору соединения 1d (2,53 г, 7,39 ммоль) в пиридине (7,39 мл), полученного на стадии 1-2, добавляли 2-изоцианато-1,1-диметоксиэтан (соединение 1e, 1,94 г, 14,8 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч и 15 мин добавляли диэтиламин (1,08 г, 14,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли воду (50,6 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь, которая стала суспен-

зией, фильтровали, и полученное твердое вещество промывали водой (12,7 мл), затем сушили при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения 1f (3,20 г, выход 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 474 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,78 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 1-4.

3-[2-(3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-1H-имидазол-2-он (соединение 1g).

К соединению 1f (158 мг, 0,334 ммоль), полученному на стадии 1-3 добавляли муравьиную кислоту (3,84 мл, 100 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли толуол и растворитель упаривали при пониженном давлении. Дихлорметан (1 мл) добавляли к остатку для его растворения, и затем добавляли раствор хлористого водорода (4M раствор в диоксане, 0,835 мл, 3,34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Добавляли толуол и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (176 мг) указанного в заголовке соединения 1g.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 310 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,39 мин (аналитические условия: SQD-FA05-3).

Стадия 1-5.

4-Бром-2-этил-3-метилпиридин (соединение 1i).

Раствор 4-бром-2,3-диметилпиридина (соединение 1h, 7,05 г, 37,9 ммоль) в ТГФ (75,0 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , и затем медленно добавляли 1,1M раствор диизопропиламида лития в смеси н-гексан-ТГФ (35,8 мл, 39,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин и затем добавляли йодметан (2,84 мл, 45,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин и медленно нагревали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/этилацетат), и указанное в заголовке соединение 1i (6,98 г, выход 92%) получали в виде вещества, похожего на оранжевое масло.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 200 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,38 мин (аналитические условия: SQD-FA05-3).

Стадия 1-6.

Этил 5-бром-1-[(1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил]индол-2-карбоксилат (соединение 1l).

Из раствора этил 5-бром-1-(цианометил)индол-2-карбоксилата (соединение 1j, 3,60 г, 11,7 ммоль) и (4R)-4-метил-1,3,2-диоксатиолан-2,2-диоксид (соединение 1k, 4,86 г, 35,2 ммоль) в N,N'-диметилпропиленмочевине (117 мл) удаляли воздух при пониженном давлении, затем сосуд заполняли азотом и смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . В атмосфере азота медленно по каплям добавляли 1,0M раствор бис(триметилсилил)амида калия в ТГФ (46,9 мл, 46,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 2,5 ч, затем добавляли муравьиную кислоту (5,30 мл, 141 ммоль) и экстрагировали, используя смесь гексан/этилацетат (1: 3). Органический слой трижды промывали водой, дважды насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз водным насыщенным раствором хлорида натрия, и затем сушили сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=от 1:19 до 1:4) с получением указанного в заголовке соединения 1l (1,70 г, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 347 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,69 мин (аналитические условия: SQD-AA50-1).

Стадия 1-7.

Этил 1-[(1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-2-карбоксилат (соединение 1m).

Из суспензии соединения 1l (2,70 г, 7,78 ммоль), полученного на стадии 1-6, в диоксане (44 мл), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолан) (2,17 г, 8,55 ммоль) и ацетат калия (1,15 г, 11,7 ммоль) удаляли воздух при пониженном давлении, и затем сосуд заполняли азотом. В атмосфере азота добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорида и дихлорметан (1,29 г, 1,56 ммоль) и смесь перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения раствора до комнатной температуры к раствору добавляли 4-бром-2-этил-3-метилпиридин (соединение 1i, 2,33 г, 11,7 ммоль), карбонат натрия (2,47 г, 23,3 ммоль) и воду (7,4 мл), и затем из раствора удаляли воздух при пониженном давлении. Сосуд заполняли азотом и раствор перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли воду (5,4 мл) и N-ацетилцистеин (0,635 г, 3,89 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали один раз солевым раствором, и затем сушили, используя сульфат натрия. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан от 1:19 до 2:3) с получением указанного в заголовке соединения 1m (2,92 г, выход 97%) в виде бледно-желтого вязкого продукта.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  388 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,06 мин (аналитические условия: SQD-AA05-2).

Стадия 1-8.

Этил 5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоксилат (соединение 1n).

К раствору соединения 1m (0,225 г, 0,581 ммоль), полученного на стадии 1-7, в диметилсульфоксиде (ДМСО) (2,9 мл) добавляли 50% -ный водный раствор гидроксилamina (0,356 мл, 5,81 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температура в течение 17 ч. Добавляли этилацетат (50 мл), смесь промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), и затем сушили сульфатом магния. После фильтрования смеси фильтрат упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в ДМСО (1,9 мл). Затем добавляли карбонилдиимидазол (188 мг, 1,16 ммоль) и 1,8-диазабициклоундец-7-ен (0,219 мл, 1,45 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. К смеси добавляли муравьиную кислоту, и затем очищали обратнофазовой хроматографией (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 1n (169 мг, выход 65%) в виде белого порошка.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  447 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,80 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 1-9.

5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 1o).

К раствору соединения 1n (3,61 г, 8,08 ммоль), полученного на стадии 1-8, в ДМСО (40 мл) добавляли 2М раствор гидроксида натрия (10,1 мл, 20,2 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. К смеси добавляли муравьиную кислоту, и затем очищали обратнофазовой хроматографией (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 1o (3,38 мг, выход 100%) в виде белого порошка.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  419 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,83 мин (аналитические условия: SQD-AA05-2).

Стадия 1-10.

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 1p).

К раствору соединения 1g (1,25 г, 3,61 ммоль), полученного на стадии 1-4, соединения 1o (1,59 г, 3,80 ммоль), полученного на стадии 1-9 и [диметиламино(триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилиден]-диметилазаний гексафторфосфата (1,51 г, 3,98 ммоль) в N,N'-диметилформамиде (ДМФА) (24,1 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3,15 мл, 18,1 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь непосредственно очищали колоночной обратнофазовой хроматографией (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) и указанное в заголовке соединения 1p (2,44 г, выход 95%) получали в виде светло-коричневой пены.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  710 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,85 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 1-11.

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-индазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 1).

К суспензии соединения 1p (20 мг, 0,028 ммоль), полученного на стадии 1-10, 5-бром-1-метилиндазола (соединение 1q, 11,9 мг, 0,056 ммоль), (1S,2S)-1-N, 2-N-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,6 мг, 0,011 ммоль) и карбоната калия (11,7 мг, 0,085 ммоль) в N-метилпирролидоне (0,188 мл) добавляли йодид меди (I) (1,1 мг, 0,0056 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в атмосфере азота при 130°C в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали обратнофазовой хроматографией на силикагеле (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) и указанное в заголовке соединения 1 (17,2 мг, выход 73%) получали в виде светло-коричневой пены.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  840 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,12 мин (аналитические условия: SMD-TFA05-3).

Примеры 2-50.

Стадию, аналогичную стадии 1-11 примера 1, проводили с использованием комбинации соединения 2-оксоимидазола, указанного в табл. 2-2, и галогенида, указанного в табл. 2-3 ниже, а также соответствующего реагента и соединения примера 2-50, указанные в табл. 2-1, были получены по следующей реакции.

## Химическая формула 18

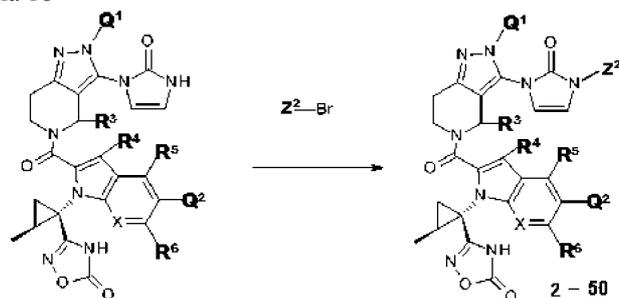


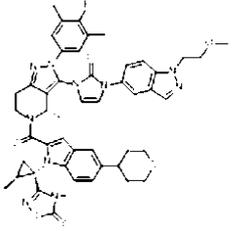
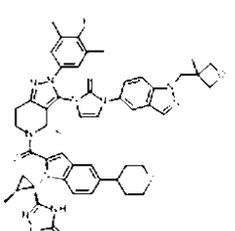
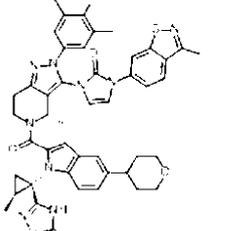
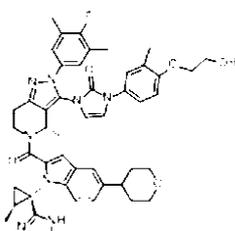
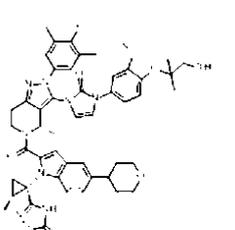
Таблица 2-1

Полученные примеры соединений с соединения 2 до соединения 50

Пример №	Структура	Соединение	Аналитические условия	Время удерживания ЖХ/МС (мин.)	ЖХ/МС масс-спектрометрия (m/z)
2		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимдазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,15	858 ([M+H] <sup>+</sup> )
3		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(3-метил-1,2-бензотиазол-6-ил)-2-оксоимдазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,22	875 ([M+H] <sup>+</sup> )
4		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоимдазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,21	852 ([M+H] <sup>+</sup> )
5		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(1,3-диметилиндазол-6-ил)-2-оксоимдазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,18	872 ([M+H] <sup>+</sup> )
6		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]-2-оксоимдазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,40	919 ([M+H] <sup>+</sup> )

7		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,32	896 ([M+H] <sup>+</sup> )
8		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[2-оксо-3-[1-[(3R)-оксолан-3-ил]индазол-5-ил]имидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,38	879 ([M+H] <sup>+</sup> )
9		N-[4-[3-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-5-[1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-5-(оксан-4-ил)индол-2-карбонил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-2-метоксифенил]-N-(3-метоксипропил)ацетамид	SMD-TFA05-2	1,33	929 ([M+H] <sup>+</sup> )
10		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[2-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-5-ил]имидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,47	891 ([M+H] <sup>+</sup> )
11		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,49	919 ([M+H] <sup>+</sup> )

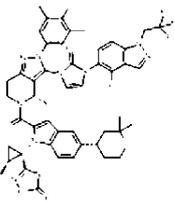
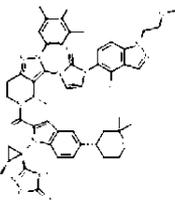
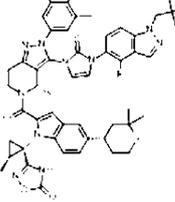
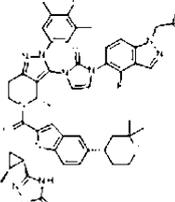
12		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,45	874 ([M+H] <sup>+</sup> )
13		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,42	932 ([M+H] <sup>+</sup> )
14		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[2-оксо-3-[1-[(3S)-оксолан-3-ил]индазол-5-ил]имидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,15	918 ([M+H] <sup>+</sup> )
15		3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(диметиламино)-3-метилпиридин-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SQD-FA05-1	0,75	887 ([M+H] <sup>+</sup> )

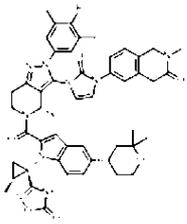
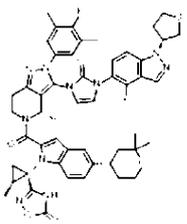
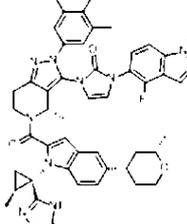
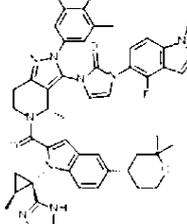
16		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,45	882 ([M+H] <sup>+</sup> )
17		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-[1-(3-метилоксетан-3-ил)метил]индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,45	908 ([M+H] <sup>+</sup> )
18		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(3-метил-1,2-бензотриазол-6-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,50	854 ([M+H] <sup>+</sup> )
19		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-(2-гидроксиэтокси)-3-метилфенил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,36	857 ([M+H] <sup>+</sup> )
20		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси-3-метоксифенил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,40	901 ([M+H] <sup>+</sup> )

21		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-этилсульфонилфенил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,37	875 ([M+H] <sup>+</sup> )
22		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[2-оксо-3-[1-[(3S)-оксолан-3-ил]индазол-5-ил]имидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,40	893 ([M+H] <sup>+</sup> )
23		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,41	855 ([M+H] <sup>+</sup> )
24		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,1-диметил-3,4-дигидроизохромен-6-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,52	867 ([M+H] <sup>+</sup> )
25		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-[6-(диметиламино)пиримидин-4-ил]-3-метилфенил]-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,12	918 ([M+H] <sup>+</sup> )

26		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-фторэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,39	869 ([M+H] <sup>+</sup> )
27		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(6-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,39	855 ([M+H] <sup>+</sup> )
28		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,44	923 ([M+H] <sup>+</sup> )
29		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(3-метилоксетан-3-ил)метил]индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,40	925 ([M+H] <sup>+</sup> )
30		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,36	913 ([M+H] <sup>+</sup> )

31		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-2-[[4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,48	909 ([M+H] <sup>+</sup> )
32		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-2-[[4S)-3-[3-(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,39	895 ([M+H] <sup>+</sup> )
33		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-2-[[4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,41	939 ([M+H] <sup>+</sup> )
34		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-2-[[4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1H-индазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] <sup>+</sup> )

35		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,51	951 ([M+H] <sup>+</sup> )
36		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,46	927 ([M+H] <sup>+</sup> )
37		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(3-метилоксетан-2-ил)метил]индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,46	953 ([M+H] <sup>+</sup> )
38		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,42	941 ([M+H] <sup>+</sup> )

39		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(2-метил-3-оксо-1,4-дигидроизохинолин-6-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,33	894 ([M+H] <sup>+</sup> )
40		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-[(3S)-оксолан-3-ил]индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,46	939 ([M+H] <sup>+</sup> )
41		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(2S, 4S)-2-метилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,44	869 ([M+H] <sup>+</sup> )
42		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,56	967 ([M+H] <sup>+</sup> )

43		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,53	943 ([M+H] <sup>+</sup> )
44		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,50	939 ([M+H] <sup>+</sup> )
45		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,46	915 ([M+H] <sup>+</sup> )
46		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[3-[4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,39	909 ([M+H] <sup>+</sup> )
47		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,34	885 ([M+H] <sup>+</sup> )

48		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[[4S)-3-[3-[4-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,41	913 ([M+H] <sup>+</sup> )
49		3-[(1S,2S)-1-[2-[[4S)-3-[3-(4-хлор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[[4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,42	885 ([M+H] <sup>+</sup> )
50		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[[4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] <sup>+</sup> )

Соединения в табл. 2-1 имеют ротационные изомеры, и в качестве примера, <sup>1</sup>Н-ЯМР соединение примера соединения примера 2 приведен ниже.

Ротамер А.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,29 (1H, с), 8,40 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,93 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,56 (1H, с), 7,45 (1H, дд, J=9,0, 1,5 Гц), 7,38 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,28 (1H, м), 7,14 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,04 (2H, д, J<sub>HF</sub>=5,9 Гц), 6,82 (1H, с), 6,59 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,08 (1H, д, J=3,0 Гц), 4,96 (1H, д, J=16,0 Гц), 4,92 (1H, д, J=16,0 Гц), 4,69 (1H, ддд, J=13,1, 4,4, 4,4 Гц), 4,06 (3H, с), 3,75 (1H, ддд, J=13,1, 9,5, 5,0 Гц), 3,07 (2H, м), 2,97 (2H, кв, J=7,6 Гц), 2,26 (3H, с), 2,25 (6H, с), 1,88 (1H, с), 1,51 (2H, м), 1,37 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,17 (3H, д, J=5,6 Гц).

Ротамер В.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,29 (1H, с), 8,44 (1H, д, J=5,2 Гц), 8,04 (1H, с), 7,90 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,73 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,63 (1H, дд, J=9,0, 1,4 Гц), 7,60 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,30 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,11 (2H, д, J<sub>HF</sub>=6,0 Гц), 6,81 (1H, с), 6,71 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,22 (1H, д, J=3,0 Гц), 5,24 (1H, д, J=16,3 Гц), 4,64 (1H, д, J=16,3 Гц), 4,45 (1H, ддд, J=13,5, 4,6, 4,0 Гц), 4,12 (3H, с), 3,87 (1H, ддд, J=13,5, 10,2, 3,8 Гц), 3,17 (1H, ддд, J=15,5, 10,2, 4,6 Гц), 3,02 (1H, м), 3,00 (2H, кв, J=7,6 Гц), 2,30 (3H, с), 2,28 (6H, с), 1,96 (1H, дд, J=6,0 Гц), 1,64 (1H, м), 1,58 (1H, дд, J=9,4, 6,0 Гц), 1,39 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,19 (3H, д, J=6,1 Гц).

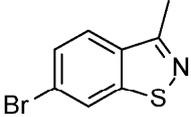
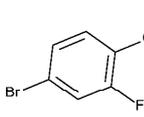
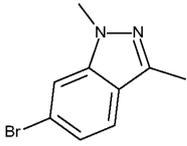
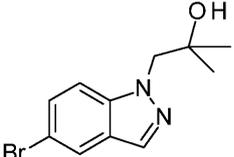
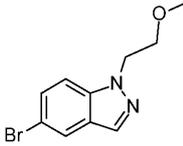
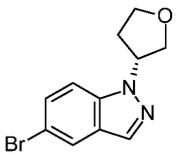
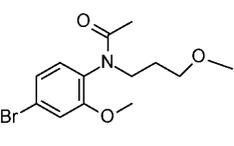
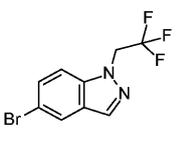
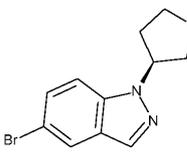
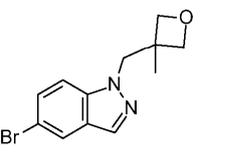
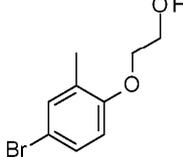
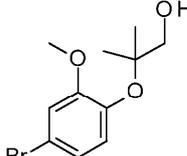
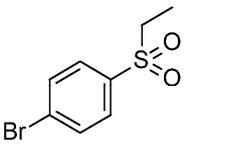
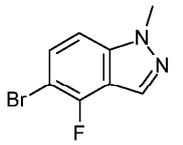
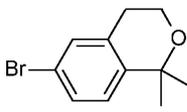
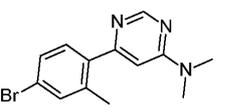
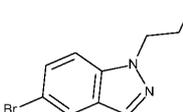
Таблица 2-2  
Использованные 2-оксоимидазольные соединения

Пример №	2-оксоимидазольное соединение	Соединение	Аналитические условия	Время удерживания ЖХ/МС (мин.)	ЖХ/МС масс-спектрометрия (m/z)
2-5 (Соединение 2g)		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-3	0,86	728 ([M+H] <sup>+</sup> )
6 (Соединение 6i)		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-2	1,33	730 ([M+H] <sup>+</sup> )
7 (Соединение 7c)		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-3	1,22	722 ([M+H] <sup>+</sup> )

8-10 (Соединение 8с)		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-1	1,19	693 ([M+H] <sup>+</sup> )
11-13 (Соединение 11м)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-1	1,33	744 ([M+H] <sup>+</sup> )
14 (Соединение 14d)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-1	1,15	732 ([M+H] <sup>+</sup> )
15 (Соединение 15d)		3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(диметиламино)-3-метилпиридин-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SQD-FA05-1	0,67	757 ([M+H] <sup>+</sup> )
16-30 (Соединение 16а)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-1	1,21	707 ([M+H] <sup>+</sup> )

31-40 (Соединение 31l)		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-1	1,29	735 ([M+H] <sup>+</sup> )
41 (Соединение 41f)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(2S,4S)-2-метилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SQD-FA05-1	0,96	722 ([M+H] <sup>+</sup> )
42-43 (Соединение 42g)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-1	1,34	751 ([M+H] <sup>+</sup> )
44-45 (Соединение 44a)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-1	1,27	723 ([M+H] <sup>+</sup> )
46-47 (Соединение 46f)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-1	1,16	693 ([M+H] <sup>+</sup> )
48-50 (Соединение 48a)		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-1	1,24	721 ([M+H] <sup>+</sup> )

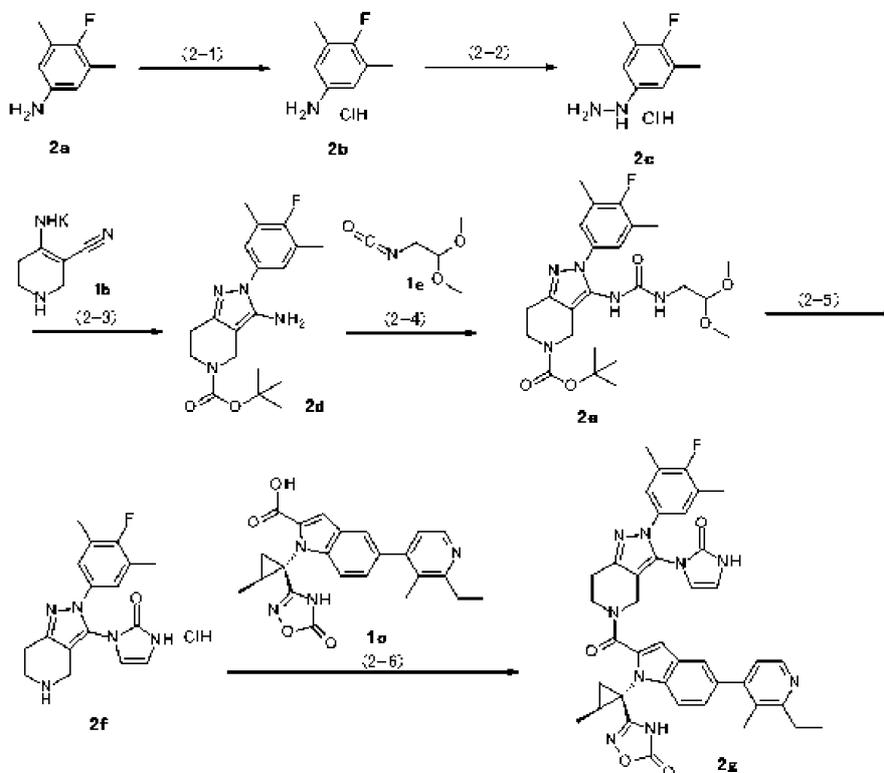
Таблица 2-3  
Использованные галогенсодержащие соединения

Пример №	Галогенсодержащее соединение	Пример №	Галогенсодержащее соединение	Пример №	Галогенсодержащее соединение
2 12 15 50		3 18		4	
5		6 13		7 11 16 31	
8		9		10	
14 22		17		19	
20		21		23 41 50	
24		25		26	

27		28 35 42 44 46		29 37	
30 38		32		33	
34		36 43 45 47 48		39	
40		49			

2-Оксимидазольное соединение, (3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 2g), которое использовали в синтезе соединений примеров 2-5, получали следующим способом.

Химическая формула 19



Стадия 2-1.

4-Фтор-3,5-диметиланилина гидрохлорид (соединение 2b).

4-Фтор-3,5-диметиланилин (соединение 2a, 3,97 г, 28,5 ммоль) добавляли при перемешивании при комнатной температуре, к смеси концентрированной хлористоводородной кислоты (20 мл) и воды (20 мл) перемешивали. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, при этой температуре твердое вещество из реакционной смеси отфильтровывали и сушили. К полученному твердому веществу добавляли

метоксициклопентан (20 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали метоксициклопентаном (12 мл). Полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2b (4,88 г, выход 97%) в виде не совсем белого твердого вещества. Соединение непосредственно переносили на следующую стадию, стадию 2-2.

Стадия 2-2.

Гидрохлорид (4-фтор-3,5-диметилфенил)гидразина (соединение 2с).

К соединению 2b (1,00 г, 5,69 ммоль), полученному на стадии 2-1, добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (10 мл) и водный раствор (2,4 мл воды) нитрита натрия (511 мг, 7,40 ммоль) в течение 1 мин при интенсивном перемешивании при 0°C, затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем в течение 2 мин добавляли водный раствор (2,4 мл воды) хлорида олова (II) (2,27 г, 12,0 ммоль). Далее добавляли воду (7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество из реакционной смеси отфильтровывали и промывали водой (2 мл). Затем его сушили с получением указанного в заголовке соединения 2с (1,75 г, выход 77%, содержание 48%) в виде серого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 155 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,54 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 2-3.

трет-Бутил-3-амино-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 2d).

Указанное в заголовке соединение было получено из соединения 1b, полученного на стадии 1-1, и соединения 2с, полученного на стадии 2-2, посредством выполнения стадии, аналогичной стадии 1-2 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 361 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,04 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 2-4.

трет-Бутил-3-(2,2-диметоксиэтилкарбамоиламино)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 2e).

Указанное в заголовке соединение получали из соединения 2d, полученного на стадии 2-3, посредством выполнения стадии, аналогичной стадии 1-3 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 492 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,07 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 2-5.

Гидрохлорид 3-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-1Н-имидазол-2-она (соединение 2f).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 2e, полученного на стадии 2-4, посредством выполнения стадии, аналогичной стадии 1-4 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 328 ( $[M+H]^+$ ).

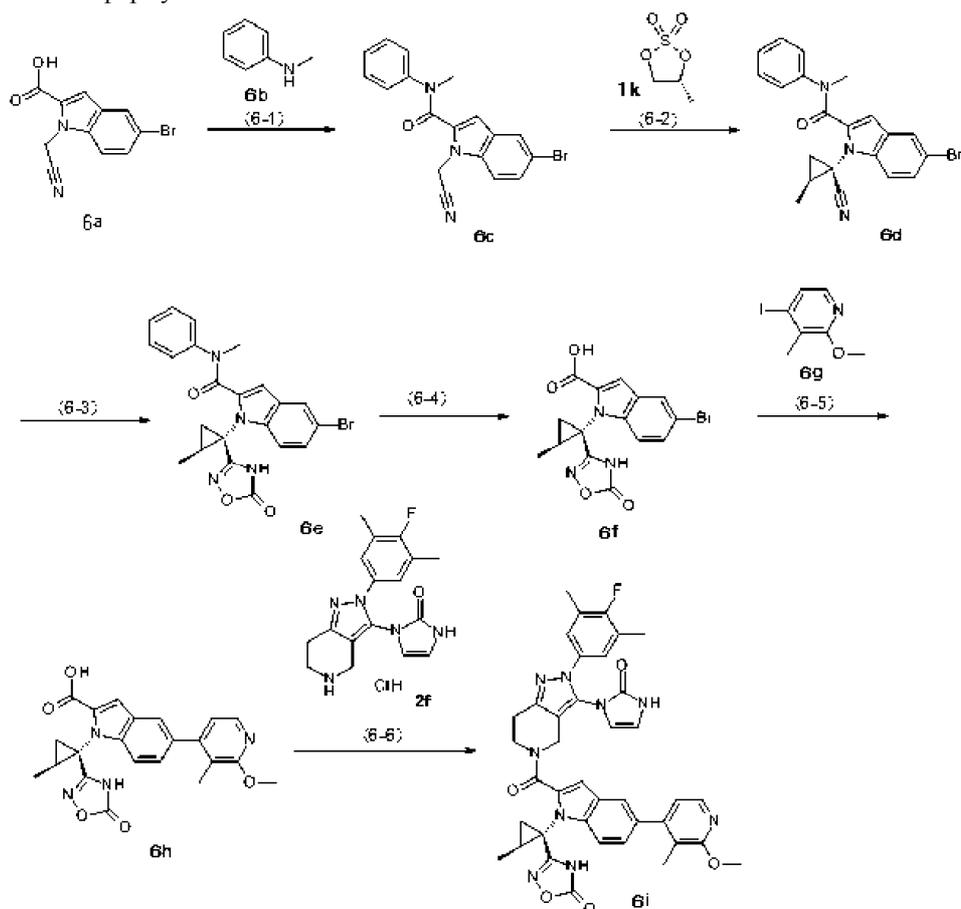
Время удерживания ЖХ/МС: 0,61 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 2-6.

3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 2g).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 2f, полученного на стадии 2-5, и соединения 1o, полученного на стадии 1-9, посредством выполнения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента. 2-оксимидазольное соединение (3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 6i), которое использовали в синтезе соединения примера 6, получали следующим способом.

## Химическая формула 20



## Стадия 6-1.

5-Бром-1-(цианометил)-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 6c) Указанное в заголовке соединение получали исходя из 5-бром-1-(цианометил)индол-2-карбоновой кислоты (соединение 6a) и N-метиланилина (соединение 6b), посредством выполнения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  368 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,25 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

## Стадия 6-2.

5-Бром-1-[(1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил]-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 6d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 6c, полученного на стадии 6-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-6 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

Время удерживания ЖХ/МС: 1,37 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 7,69 (1H, c), 7,65-7,25 (7H, m), 6,02 (1H, ушс), 3,44 (3H, c), 3,31 (3H, d,  $J=9,5$  Гц), 2,04-1,74 (3H, m).

## Стадия 6-3.

5-Бром-N-метил-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 6e).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 6d, полученного на стадии 6-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-8 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  467 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,33 мин (аналитические условия: SMD-FA05-01).

## Стадия 6-4.

5-Бром-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 6f).

Смесь соединения 6e (9,70 г, 20,8 ммоль), полученного на стадии 6-3, гидроксида калия (11,7 г, 208 ммоль) и метоксиэтанола (41,5 мл) перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 4 ч. При охлаждении льдом добавляли 6h хлористоводородную кислоту (51,9 мл) и суспензию перемешивали при комнатной темпера-

туре в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (29,1 мл), затем сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединения 6f (7,42 г, выход 95%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  376 ( $[M-H]^-$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,10 мин (аналитические условия: SMD-FA05-2).

Стадия 6-5.

5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 6 ч).

Из суспензии соединения 6f (3,00 г, 7,93 ммоль), полученного на стадии 6-4, ацетата палладия (II) (0,178 г, 0,793 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфана (0,756 г, 1,587 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (3,02 г, 11,9 ммоль) и фосфата калия (10,1 г, 47,6 ммоль) в ДМСО (34,7 мл) удаляли воздух при комнатной температуре при пониженном давлении, затем сосуд заполняли азотом. В атмосфере азота суспензию перемешивали при 100°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. К раствору добавляли 4-йод-2-метокси-3-метилпиридин (соединение 6g, 1,98 г, 7,93 ммоль), воду (4,96 мл) и раствор подвергли деаэрации при пониженном давлении. В сосуд вводили азот и раствор перемешивали при 100°C в течение 0,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры к раствору добавляли воду (12,4 мл) и муравьиную кислоту (6 мл). После фильтрования фильтрат непосредственно очищали обратнофазовой хроматографией (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 6h (1,83 г, выход 55%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  421 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,10 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 6-6.

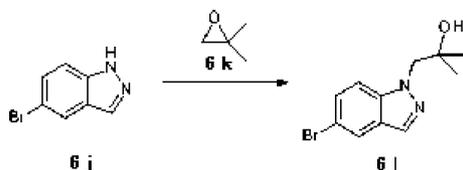
3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 6i).

Указанное в заголовке соединения получали исходя из соединения 2f, полученного на стадии 2-5, и соединения 6h, полученного на стадии 6-5, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента. Галогенсодержащее соединение (1-(5-броминдазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол, соединение 6l), использованное в синтезе соединения примера 6, получали следующим способом.

Стадия 6-7.

1-(5-броминдазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (соединение 6k).

Химическая формула 2l

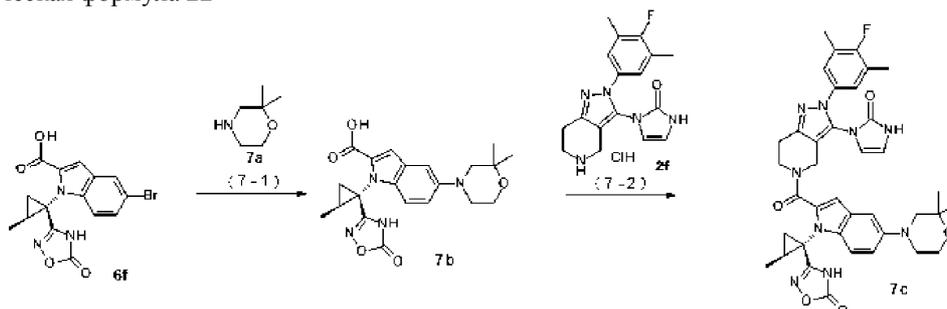


5-броминдазол (соединение 6к, 150 мг, 0,761 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (соединение 6к, 274 мг, 3,81 ммоль) растворяли в 1-метилпирролидин-2-оне (NMP) (1,52 мл), и добавляли карбонат калия (526 мг, 3,81 ммоль). Раствор перемешивали в микроволновом реакторе при 180°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли воду и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=1:1), получая указанное в заголовке соединения 6l (115 мг, выход 56%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  269 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,00 мин (аналитические условия: SMD-FA05-2). Реагент содержащий 2-оксоимидазол (3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 7с), который использовали в синтезе соединения примера 7, получали следующим способом.

## Химическая формула 22



## Стадия 7-1.

5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 7b).

Из суспензии 2,2-диметилморфолина (соединение 7a, 1,98 г, 17,2 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,121 г, 0,132 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенила (0,123 г, 0,264 ммоль) и трет-бутоксид натрия (5,08 г, 529 ммоль) в NMP (44 мл) удаляли воздух при комнатной температуре при пониженном давлении, затем сосуд заполняли азотом. В атмосфере азота добавляли к суспензии соединение 6f (5,0 г, 13,2 ммоль), полученное на стадии 6-4, и смесь перемешивали при 100°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли муравьиную кислоту, и полученный продукт непосредственно очищали обратнотазовой хроматографией (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 7b (5,26 г, выход 96%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  413 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,00 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

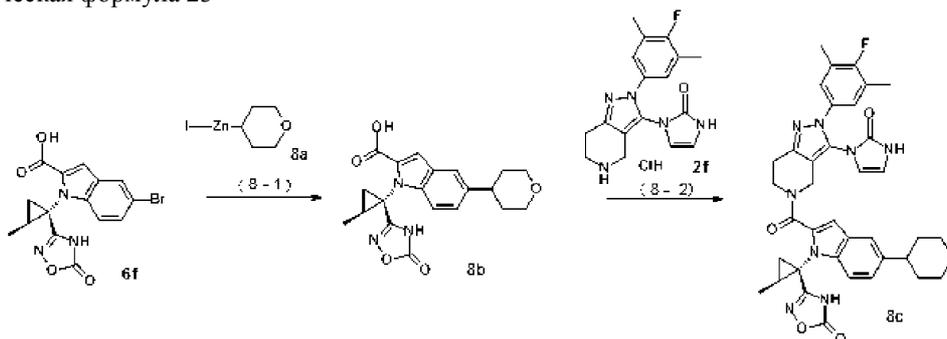
## Стадия 7-2.

3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 7c).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 7b, полученного на стадии 7-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

Реагент содержащий 2-оксоимидазол (3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 8с), использованное в синтезе примерных соединений 8-10, получали следующим способом.

## Химическая формула 23



## Стадия 8-1.

1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-5-(оксан-4-ил)индол-2-карбоновая кислота (соединение 8b).

Из суспензии соединения 6f (0,30 г, 0,793 ммоль), полученного на стадии 6-4, ацетата палладия (II) (35,6 мг, 0,159 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (0,148 г, 0,317 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (DMA) (2,64 мл) удаляли воздух при пониженном давлении, затем сосуд заполняли азотом и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. В атмосфере азота добавляли 1M (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинк (II) иодид (соединение 8a) в DMA (7,9 мл, 7,93 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 15 мин, и затем смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли муравьиную кислоту, и полученный продукт очищали непосредственно обратнотазовой хроматографией (метанол/вода), получая указанное в заголовке соединение 8b (0,19 г, выход 61%). ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  382 ( $[M-H]^-$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,00 мин (аналитические условия: SMD-FA05-2).

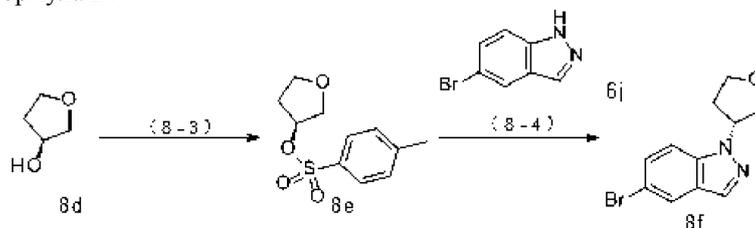
## Стадия 8-2.

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 8с).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 8b, полученного на стадии 8-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

Галогенсодержащее соединение (5-бром-1-[(3R)-оксолан-3-ил]индазол, соединение 8f), используемое в синтезе соединения примера 8 получали с помощью следующего способа.

Химическая формула 24



## Стадия 8-3.

4-метилбензолсульфокислота [(3S)-оксолан-3-ил] (соединение 8е).

К раствору (3S)-оксолан-3-ол (соединение 8d, 500 мг, 5,68 ммоль) в дихлорметане (3,78 мл) добавляли пиридин (1,28 мл, 15,9 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (1,51 г, 7,95 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре, затем, через 15 ч добавляли воду и 1 н. хлористоводородную кислоту, и отделяли органический слой. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения 8е (1,36 г, выход 99%).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,96 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (2H, д, J=8 Гц), 7,35 (2H, д, J=8 Гц), 5,12 (1H, м), 3,93-3,76 (4H, м), 2,46 (3H, с), 2,13-2,05 (2H, м).

## Стадия 8-4.

5-Бром-1-[(3R)-оксолан-3-ил]индазол (соединение 8f).

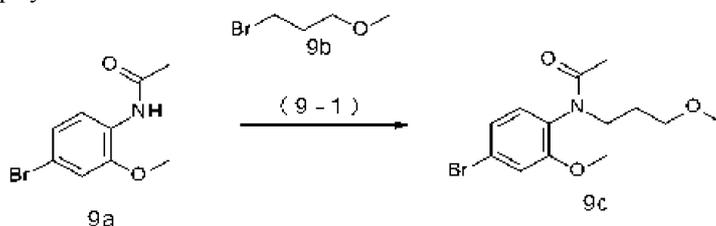
К раствору 5-бром-1H-индазола (соединение 6j, 300 мг, 1,52 ммоль) в ДМФА (3,8 мл) добавляли карбонат цезия (992 мг, 3,05 ммоль) и соединение 8е (369 мг, 1,52 ммоль), полученное на стадии 8-3, и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры к реакционному раствору добавляли воду и экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой промывали водой и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=1:1), получая указанное в заголовке соединение 8f (198 мг, выход 49%) в виде бесцветного маслоподобного продукта.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 267 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,07 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1). Галогенсодержащее соединение (N-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(3-метоксипропил) ацетамид, соединение 9с), используемое в синтезе соединения примера 9, получали следующим способом.

## Стадия 9-1.

Химическая формула 25



К раствору (0,8 мл) N-(4-бром-2-метоксифенил) ацетамида (соединение 9а, 80 мг, 0,33 ммоль) в ДМФА последовательно добавляли гидрид натрия (50 мас.%, дисперсия в масле) (18,9 мг, 0,39 ммоль) и 1-бром-3-метоксипропан (75 мг, 0,49 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционному раствору добавляли муравьиную кислоту и полученный продукт очищали обратнофазовой хроматографией на силикагеле (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 9с (103 мг, выход 99%) в виде бесцветного смолообразного продукта.

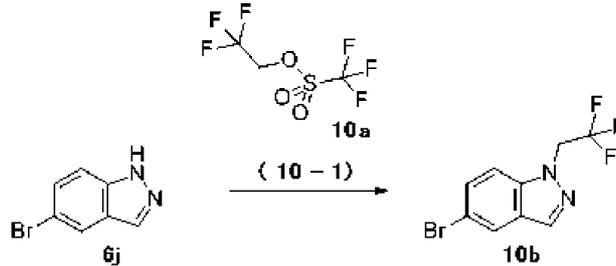
ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 316 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,02 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1). Галогенсодержащее

соединение (5-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол, соединение 10b), используемое в синтезе соединения примера 10, получали следующим способом.

Стадия 10-1.

Химическая формула 26

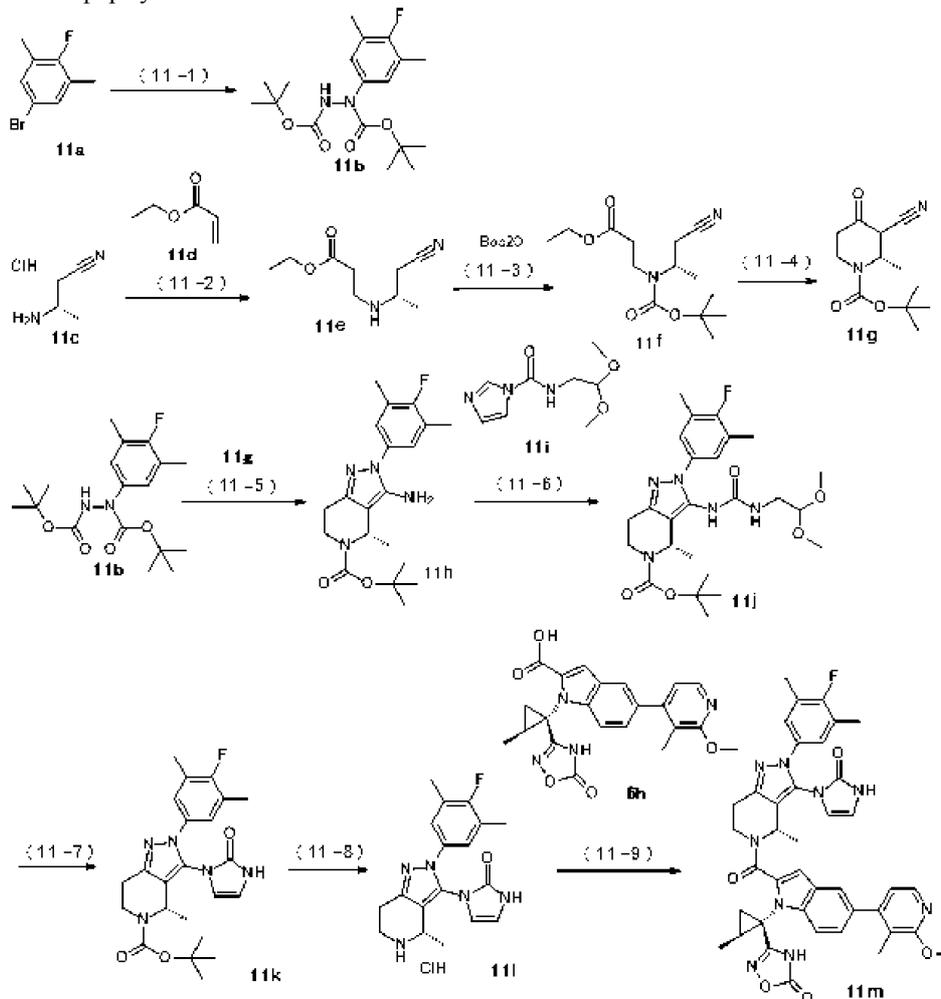


Указанное в заголовке соединение получали исходя из 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (соединение 10a) и 5-бром-1H-индазола (соединение 6j), выполняя стадию, аналогичную стадии 8-4 примера 8, используя соответствующий реагент.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  279 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,17 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1). Исходное 2-оксоимидазольное вещество (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 11m), использованное в синтезе соединений примеров 11-13, получали следующим способом.

Химическая формула 27



Стадия 11-1.

трет-Бутил-N-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-N-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]карбамат (соединение 11b).

5-Бром-2-фтор-1,3-диметилбензол (соединение 11a, 4,66 г, 22,6 ммоль) растворяли в ТГФ (47,6 мл) и охлаждали при внешней температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли 1,55М н-бутиллития (13,1 мл, 20,4 ммоль) при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже, и перемешивали в течение 1 ч. Раствор 20 мас.%, ди-трет-

бутилазодикарбоксилата (25,0 г, 21,7 ммоль) в толуоле добавляли по каплям при внутренней температуре  $-40^{\circ}\text{C}$  или ниже, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч и добавляли гептан (23,8 мл), и 20% раствор хлорида аммония (47,6 мл) для проведения экстракции. Органический слой упаривали и к концентрированному органическому слою добавляли гептан (7,14 мл), и для ускорения растворения смесь нагревали до внешней температуры  $70^{\circ}\text{C}$ . Затем раствор охлаждали в течение 1 ч, чтобы вызвать осаждение кристаллов. Кристаллы собирали фильтрованием и промывали гептаном (2,38 мл). Кристаллы сушили с получением неочищенного продукта (3,53 г, выход 44%) указанного в заголовке соединения 11b.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,64-9,51 (0,8H, м), 9,24-9,07 (0,2H, м), 7,09-6,91 (2H, м), 2,29-2,09 (6H, м), 1,53-1,32 (18H, м).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,40 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадии 11-2, 3 и 4.

трет-Бутил (2S)-3-циано-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоновая кислота (соединение 11g).

Гидрохлорид (3S)-3-аминобутаннитрила (соединение 11c, 10,0 г, 82,9 ммоль) растворяли в этаноле (50,0 мл) и триэтилаmine (13,9 мл, 99,5 ммоль) и к смеси добавляли этилакрилат (10,8 мл, 99,5 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при внешней температуре  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры с получением смеси, содержащей этил 3-[[2S]-1-цианопропан-2-ил]аминопропаноат (соединение 11e).

К реакционному раствору добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (21,7 мл, 99,5 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, затем добавляли N-метилпиперазин (2,76 мл, 24,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем добавляли 1н. хлористоводородную кислоту (50 мл) и экстрагировали с использованием толуола (50 мл). Органический слой промывали 15% водным раствором хлорида натрия (50,0 мл). Органический слой упаривали при пониженном давлении с получением смеси, содержащей этил 3-[[2S]-1-цианопропан-2-ил]-[(2-метилпропан-2-ил) оксикарбонил]аминопропаноат (соединение 11f). К смеси добавляли ТГФ (50,0 мл), а затем добавляли трет-бутоксид калия (10,2 г, 91,2 ммоль) при внутренней температуре  $30^{\circ}\text{C}$  или ниже. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. При внутренней температуре  $15^{\circ}\text{C}$  добавляли 2н. хлористоводородную кислоту (82,9 мл, 99,5 ммоль) и экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой упаривали после того, как его дважды промывали 15% водным раствором хлорида натрия (50,0 мл) с получением указанного в заголовке соединения 11g (15,8 г, выход 80%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  237 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,92 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 11-5.

трет-Бутил (4S)-3-амино-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-карбоксилат (соединение 11h).

Соединение 11b (2,13 г, 6,01 ммоль), полученное на стадии 11-1, растворяли в NMP (6,39 мл), добавляли метансульфокислоту (1,30 г, 13,2 ммоль) и смесь перемешивали при внешней температуре  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 7 ч. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры к нему добавляли толуол (12,8 мл), карбонат калия (0,914 г) и воду (12,8 г), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После удаления водного слоя добавляли толуольный (6,3 мл) раствор соединения 11g (1,43 г, 6,01 ммоль), полученного на стадии 11-4, добавляли гидрохлорид пиридина (71,0 мг, 0,60 ммоль) и толуол (4,2 мл), и реакционный раствор перемешивали при внешней температуре  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали, затем промывали 1M водным раствором гидроксида натрия (12,6 мл). Органический слой упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 11h (1,68 г, выход 75%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  375 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,08 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 11-6.

трет-Бутил (4S)-3-(2,2-диметоксиэтилкарбамоиламино)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-карбоксилат (соединение 11j).

К раствору соединения 11h в DMA (0,53 мл), полученном на стадии 11-5, (106 мг, 0,283 ммоль) добавляли N-(2,2-диметоксиэтил)имидазол-1-карбоксамид (соединение 11i, 62,0 мг, 0,311 ммоль), затем добавляли трет-бутоксид калия (95,0 мг, 0,849 ммоль) в атмосфере азота и смесь перемешивали при внешней температуре  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. К реакционному раствору добавляли воду и экстрагирование выполняли с использованием этилацетата. Органический слой промывали водой и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=3:2), получая указанное в заголовке соединения 11j (105 мг, выход 73%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  506 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,09 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 11-7.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-карбоксилат (соединение 11k).

Соединение 11j (4,45 г, 8,79 ммоль), полученное на стадии 11-6, суспендировали посредством добавления ТГФ (44,5 мл), затем добавляли метилсульфовую кислоту (0,676 г, 7,03 ммоль) и полученную смесь перемешивали при внешней температуре 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли раствор ортофосфата калия (1,87 г, 8,79 ммоль) в воде (17,8 мл), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,768 г, 3,52 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду и экстрагирование осуществляли с использованием этилацетата. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили с использованием сульфата магния. После фильтрования органический слой упаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=3:7) с получением указанного в заголовке соединения 11k (3,43 г, выход 88%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  442 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,09 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 11-8.

Гидрохлорид 3-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-1Н-имидазол-2-он (соединение 11l).

К раствору соединения 11k (1,85 г, 4,19 ммоль) в дихлорметане (8,38 мл), полученному на стадии 11-7, добавляли 4М раствор соляной кислоты в диоксане (10,5 мл, 41,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,63 г), содержащего указанное в заголовке соединение 11l в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  342 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,63 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

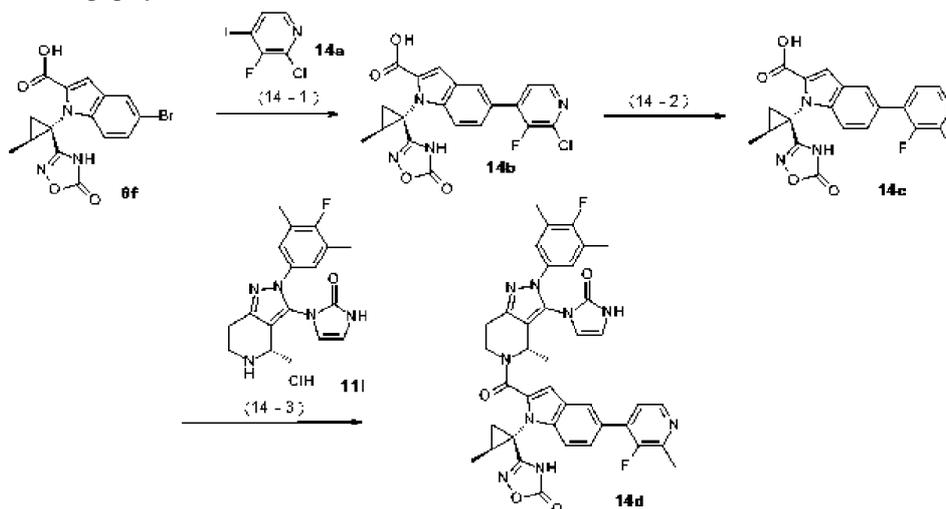
Стадия 11-9.

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 11m).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11l, полученного на стадии 11-8, и соединения 6h, полученного на стадии 6-5, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

Исходное 2-оксоимидазольное вещество (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 14d), использованный в синтезе соединения примера 14, получали следующим способом.

Химическая формула 28



Стадия 14-1.

5-(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 14b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 6f, полученного на стадии 6-4, и 2-хлор-3-фтор-4-йодпиридина (соединение 14а), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 6-5 примера 6, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  429 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,14 мин (аналитические условия: SMD-TFA05-3).

Стадия 14-2.

5-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 14c).

Из смешанной суспензии ДМСО/вода 7:1 (13,2 мл), содержащей соединение 14b (810 мг, 1,32 ммоль), полученной на стадии 14-1, 1,Г-бис (дифенилфосфино) ферроценпалладий (II) дихлорид (48 мг, 0,066 ммоль), карбонат калия (2,74 г, 19,8 ммоль), метилбороновую кислоту (792 мг, 13,2 ммоль) удаляли воздух при пониженном давлении и комнатной температуре, затем сосуд заполняли азотом. В атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 0,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли муравьиную кислоту, которую непосредственно очищали обратнофазовой хроматографией (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 14c (124 мг, выход 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  409 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,85 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

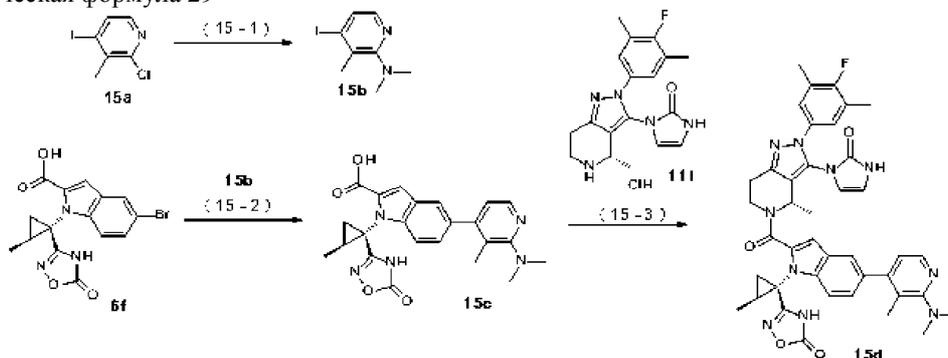
Стадия 14-3.

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 14d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11l, полученного на стадии 11-8, и соединения 14c, полученного на стадии 14-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

Исходное 2-оксоимидазольное вещество (3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(диметиламино)-3-метилпиридин-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 15d), использованное в синтезе соединения примера 15, получали следующим способом.

Химическая формула 29



Стадия 15-1.

4-йод-N,N,3-триметилпиридин-2-амин (соединение 15b).

Раствор 2-хлор-4-йод-3-метилпиридина (соединение 15a, 500 мг, 1,97 ммоль), N-этил-N-пропан-2-илпропан-2-амин (0,515 мл, 2,96 ммоль) в ДМФА (7,9 мл) и раствор 2M диметиламина в ТГФ (2,96 мл, 5,92 ммоль) перемешивали при 130°C в течение 17 ч, затем раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли муравьиную кислоту (0,4 мл). Раствор очищали обратнофазовой хроматографией (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 15b (258 мг, выход 50%) в виде светло-коричневого раствора.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  263 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,52 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 15-2.

5-[2-(диметиламино)-3-метилпиридин-4-ил]-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 15c).

Указанное в заголовке соединение получали из соединения 6f, полученного на стадии 6-4, и соединения 15b, полученного на стадии 15-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 6-5 примера 6, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  432 ( $[M-H]^-$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,51 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 15-3.

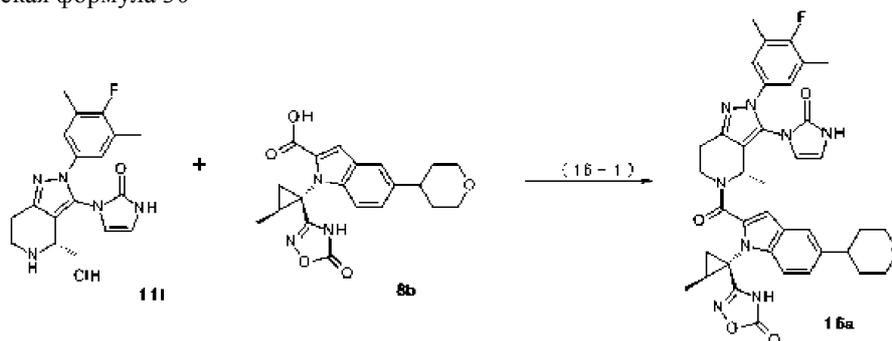
3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(диметиламино)-3-метилпиридин-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 15d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 15c, полученного на стадии 15-2, и соединения 11l, полученного на стадии 11-8, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

Исходное 2-оксоимидазольное вещество (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 16a), использованное для

синтеза соединений примеров 16-30, получали следующим способом.

Химическая формула 30



Стадия 16-1.

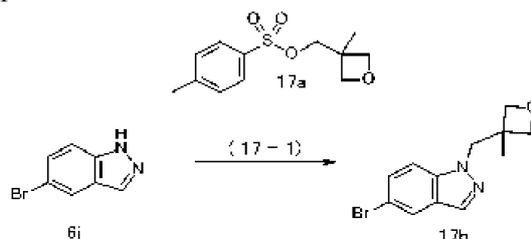
3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 16а).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 111, полученного на стадии 11-8, и соединения 8b, полученного на стадии 8-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

Галогенсодержащее соединение (5-бром-1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]индазол, соединение 17b), используемое в синтезе соединения примера 17, получали с помощью следующего способа.

Стадия 17-1.

Химическая формула 31



Указанное в заголовке соединение получали исходя из 3-метил-3-[(4-метилфенил)сульфонилметил]оксетана (соединение 17а) и 5-бром-1H-индазола (соединение 6j), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 9-1 примера 9 с использованием соответствующего исходного вещества.

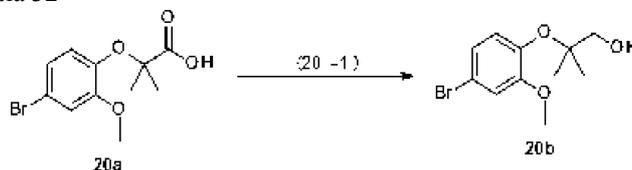
ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  281 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,10 мин (аналитические условия: SMD-FA05-2). Галогенсодержащее соединение (2-(4-бром-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-1-ол, соединение 20b), используемое в синтезе соединения примера 20, получали следующим способом.

Стадия 20-1.

2-(4-бром-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-1-ол (соединение 20b).

Химическая формула 32



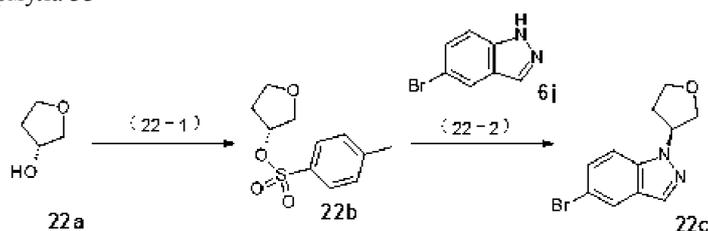
В атмосфере азота ТГФ раствор (0,95M, 4,37 мл, 4,15 ммоль) борана добавляли по каплям при 0°C к раствору в ТГФ (1,38 мл) 2-(4-бром-2-метоксифенокси)-2-метилпропанкарбоновой кислоты (соединение 20а, 400 мг, 1,38 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 24 ч. После добавления к смеси 1 М водного раствора гидроксида натрия и перемешивания смеси, добавляли 1н. хлористоводородную кислоту для нейтрализации. Затем добавляли этилацетат для проведения экстракции. Органический слой промывали водой, и растворитель удаляли упариванием при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение 20b (339 мг, выход 89%).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,04 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,04-7,01 (2H, м), 6,90-6,86 (1H, м), 3,85 (3H, с), 3,44 (2H, м), 3,34 (1H, м) 1,28 (6H, с).

Галогенсодержащее соединение (5-бром-1-[(3S)-оксолан-3-ил]индазол, соединение 22с), используемое в синтезе соединения примера 22, получали следующим способом.

## Химическая формула 33



## Стадия 22-1.

(3R)-оксолан-3-ил 4-метилбензолсульфонат (соединение 22b).

Указанное в заголовке соединение было синтезировано посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-3 примера 8, с использованием (3R)-оксолан-3-ола и соответствующего исходного вещества.

Время удерживания ЖХ/МС: 0,95 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

## Стадия 22-2.

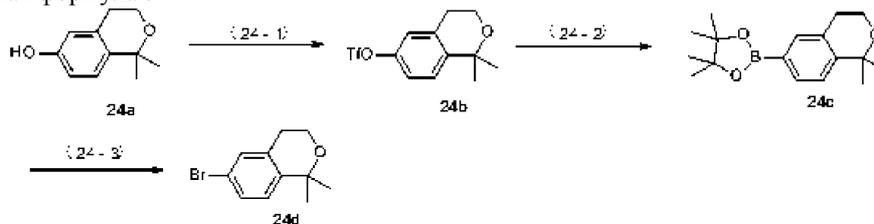
5-Бром-1-[(3S)-оксолан-3-ил]индазол (соединение 22c).

Указанное в заголовке соединение было синтезировано исходя из соединения 22b, полученного на стадии 22-1, и 5-бром-1H-индазола, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-4 примера 8, используя соответствующее исходное вещество.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  267 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,06 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3). Галогенсодержащее соединение (6-бром-1,1-диметил-3,4-дигидроизохромен, соединение 24d), используемое в синтезе соединения примера 24, получают следующим способом.

## Химическая формула 34



## Стадия 24-1.

(1,1-диметил-3,4-дигидроизохромен-6-ил)трифторметансульфонат (соединение 24b).

Указанное в заголовке соединение получают исходя из 1,1-диметил-3,4-дигидроизохромен-6-ола (соединение 24a) и трифторметилсульфонилтрифторметансульфоната (трифлат-ангидрид), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-3 примера 8, с использованием соответствующего исходного вещества.

Время удерживания ЖХ/МС: 0,96 мин (аналитические условия: SQD-FA05-01).

## Стадия 24-2.

2-(1,1-диметил-3,4-дигидроизохромен-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (соединение 24c).

После того, как из раствора соединения 24b (120 мг, 0,387 ммоль), полученного на стадии 24-1, 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (147 мг, 0,580 ммоль), триэтиламина (0,162 мл, 1,16 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)]ферроцен]дихлорпалладия (II) (14,2 мг, 0,019 ммоль) в 1,4-диоксане (2,58 мл) удалили воздух при пониженном давлении, через сосуд продували азот и раствор перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли муравьиную кислоту и полученный продукт очищали обратной фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением смеси (134 мг), содержащей указанное в заголовке соединение 24c в виде светло-коричневого раствора.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  289 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,03 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

## Стадия 24-3.

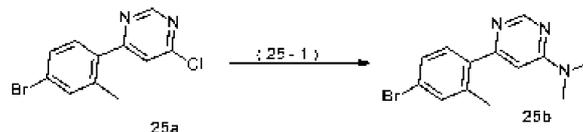
6-Бром-1,1-диметил-3,4-дигидроизохромен (соединение 24d).

К метанольному (1,9 мл) раствору соединения 24c (111 мг, 0,385 ммоль), полученному на стадии 24-2, добавляли водный раствор (1,9 мл) бромид меди(II) (258 мг, 1,16 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, затем дважды экстрагировали дихлорметаном, а затем органический слой сушили над сульфатом магния. После фильтрования, фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=1:4) с получением указанного в заголовке соединения 24d (47,7 мг, выход 51%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,29 (1H, дд,  $J=2,0, 8,4$  Гц), 7,24-7,22 (1H, м), 6,97 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 3,92 (2H, т,  $J=5,6$  Гц), 2,80 (2H, т,  $J=5,6$  Гц), 1,50 (6H, с).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,96 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1). Галогенсодержащее соединение (6-(4-бром-2-метилфенил)- $N,N$ -диметилпиримидин-4-амин, соединение 25b), используемое в синтезе соединения примера 25, получали следующим способом.

Химическая формула 35



Стадия 25-1.

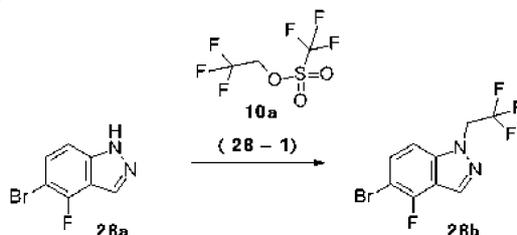
6-(4-Бром-2-метилфенил)- $N,N$ -диметилпиримидин-4-амин (соединение 25b).

К метанольному (0,2 мл) раствору 4-(4-бром-2-метилфенил)-6-хлорпиримидина (соединение 25a, 12,9 мг, 0,045 ммоль) добавляли 2М раствор диметиламина в ТГФ (0,227 мл, 0,455 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали обратнoфазовой хроматографией на силикагеле (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 25b (9,2 мг, выход 69%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  292 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,67 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3). Галогенсодержащее соединение (5-бром-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол, соединение 28b), используемое в синтезе соединения примера 28, получали с помощью следующего способа.

Химическая формула 36



Стадия 28-1.

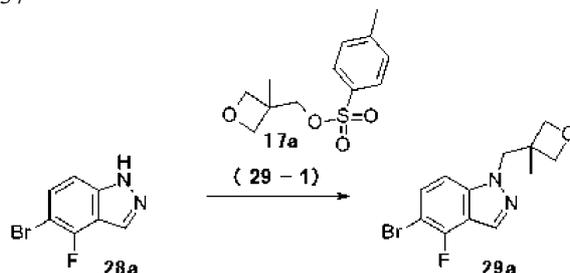
5-Бром-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол (соединение 28b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (соединение 10a) и 5-бром-4-фтор-1H-индазола (соединение 28a), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-4 примера 8, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  297 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,20 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1). Галогенсодержащее соединение (5-бром-4-фтор-1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]индазол, соединение 29a), используемое в синтезе соединения примера 29, получали следующим способом.

Химическая формула 37



Стадия 29-1.

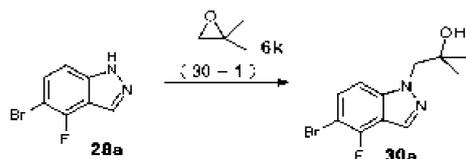
5-Бром-4-фтор-1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]индазол (соединение 29a).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из 3-метил-3-[(4-метилфенил)сульфонилметил]оксетана (соединение 17a) и 5-бром-4-фтор-1H-индазола (соединение 28a), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-4 примера 8 с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  299 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,11 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1). Галогенсодержащее соединение (1-(5-бром-4-фториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол, соединение 30a), используемое в синтезе соединения примера 30, получали следующим способом.

## Химическая формула 38



## Стадия 30-1.

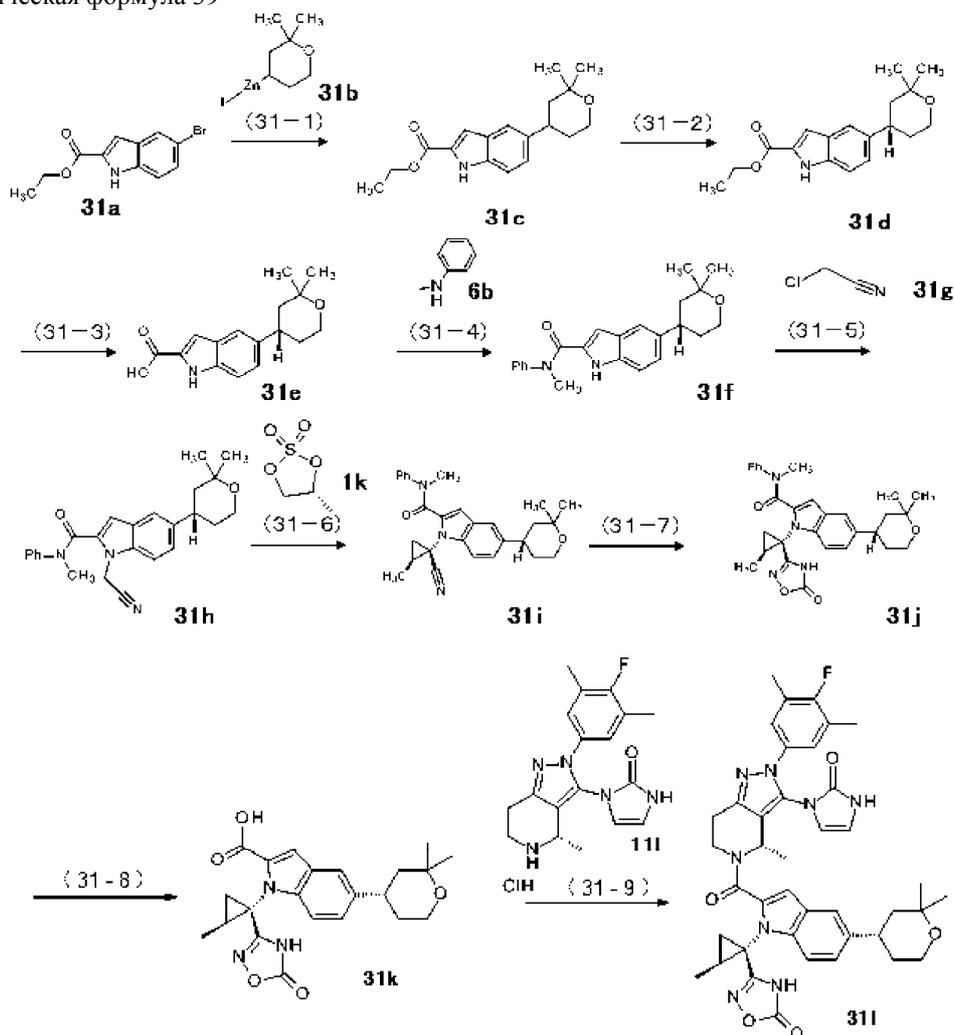
1-(5-бром-4-фториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (соединение 30а).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из 5-бром-4-фтор-1H-индазола (соединение 28а) и 2,2-диметилоксирана (соединение 6к), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 6-7 примера 6, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  287 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,01 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1). Реагент 2-оксоимидазола (3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметиллоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 31i), использованное в синтезе соединений примеров 31-40, получали следующим способом.

## Химическая формула 39



## Стадия 31-1.

Этил 5-(2,2-диметиллоксан-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат (соединение 31с).

Порошок цинка (1,95 г, 29,8 ммоль) суспендировали в ДМФА (6 мл) и через суспензию продували азот. Добавляли хлортриметилсилан (0,417 мл, 3,28 ммоль) и 1,2-дибромэтан (0,284 мл, 3,28 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К смеси по каплям добавляли раствор 4-йод-2,2-диметилтетрагидропирана (5,37 г, 22,4 ммоль) в ДМФА (9 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К этому раствору добавляли ацетат палладия (II) (0,084 г, 0,373 ммоль) и 4-(N,N-диметиламино)фенил] ди-трет-бутилфосфин (0,198 г, 0,746 ммоль), этил 5-броминдол-2-карбоксилат (2,0 г, 7,46 ммоль) и через сосуд продували азот. Смесь перемешивали

при внешней температуре 50°C в течение 1 ч, затем внешнюю температуру понижали до 0°C и для нейтрализации добавляли 5н. хлористоводородную кислоту (6 мл). Добавляли 30% водный раствор хлорида натрия (50 мл) и этилацетат (100 мл), и нерастворенные вещества удаляли с помощью церита. Фильтрат экстрагировали с использованием этилацетата и органический слой промывали 30% водным раствором хлорида натрия. Затем его сушили сульфатом магния и пропускали через фильтр, а растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 31с (1,86 г, выход 83%) в виде бледно-розового твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  302 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,90 мин (аналитические условия: SQD-FA05-4).

Стадия 31-2.

Этил 5-[(4S)-2,2-диметилорксан-4-ил]-1Н-индол-2-карбоксилат (соединение 31d).

Стереоизомеры, включенные в соединение 31с (900 мг), полученные на стадии 31-1, разделяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 31d (423 мг, выход 47%).

Условия разделения.

Инструмент: SFC15 (Waters).

Колонка: CHIRALPAK-IE/SFC, 10×250 мм, 5 мкм (Daicel).

Температура колонки: 40°C.

Растворитель: сверхкритический диоксид углерода/метанол:этилацетат (1:1)=60/40 (гомогенная система).

Скорость потока: 15 мл/мин, 140 бар Аналитические условия.

Инструмент: Nexera (Shimadzu).

Колонка: CHIRALPAK-IE, 4,6×250 мм, 5 мкм (Daicel).

Температура колонки: 25°C.

Растворитель: гексан/этанол=30/70 (гомогенная система).

Скорость потока: 1 мл/мин, комнатная температура.

Время удерживания указанного в заголовке соединения: 9,98 мин, время удерживания изомера: 6,86 мин.

Следует отметить, что указанное в заголовке соединение было определено как S-изомер с помощью рентгеновской кристаллографии соединения 31j.

Стадия 31-3.

5-[(4S)-2,2-диметилорксан-4-ил]-1Н-индол-2-карбоновая кислота (соединение 31e).

Соединение 31d (993 мг, 3,29 ммоль), полученное на стадии 31-2, растворяли в метаноле (14,9 мл), и по каплям в смесь добавляли 2М водный раствор гидроксида натрия (3,62 мл, 7,25 ммоль) и смесь перемешивали при внешней температуре 65°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали при внешней температуре 15°C и в реакционный раствор по каплям добавляли 5н. хлористоводородную кислоту (1,52 мл, 7,58 ммоль). По каплям добавляли воду (7,45 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество промывали водой (5,0 мл) и сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение 31e (827 мг, выход 96%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  274 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,65 мин (аналитические условия: SQD-FA05-4).

Стадия 31-4.

5-[(4S)-2,2-диметилорксан-4-ил]-N-метил-N-фенил-1Н-индол-2-карбоксамид (соединение 31f).

Соединение 31e (805 мг, 2,95 ммоль), полученное на стадии 31-3, растворяли в DMA (8,0 мл) и в раствор по каплям добавляли тионилхлорид (0,256 мл, 3,53 ммоль) при внутренней температуре 10°C или ниже. После перемешивания раствора в течение часа по каплям добавляли N-метиланилин (0,384 мл, 3,53 ммоль) и триэтиламин (0,985 мл, 7,07 ммоль) при 10°C или ниже, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В раствор по каплям добавляли воду (4,0 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество промывали водой (8,0 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 31f (995 мг, выход 93%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  363 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,20 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 31-5.

1-(Цианометил)-5-[(4S)-2,2-диметилорксан-4-ил]-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 31h).

Соединение 31f (101 мг, 0,276 ммоль), полученное на стадии 31-4, растворяли в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне (DMI) (1,0 мл) при комнатной температуре и к раствору добавляли 8М водный раствор гидроксида калия (0,103 мл, 0,828 ммоль) и воду (0,10 мл). К полученному раствору добавляли 2-хлорацетонитрил (0,026 мл, 0,414 ммоль) при внешней температуре 10°C и раствор перемешивали в те-

чение 2,5 ч. 5н. хлористоводородную кислоту (0,193 мл), воду (0,10 мл) и циклопентилметилловый эфир (1,0 мл) добавляли к реакционному раствору для проведения экстракции, и водный слой подвергали второй экстракции с использованием циклопентилметилового эфира (1,0 мл). Объединенный органический слой промывали 15% раствором хлорида натрия (1,0 мл), затем указанное в заголовке соединение 31h получали в виде светло-коричневого маслоподобного продукта посредством упаривания при пониженном давлении при внешней температуре 40°C и использовали в следующей стадии 31-6 без очистки.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  402 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,93 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 31-6.

1-[(1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил]-5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоксилат (соединение 31i).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 31h, полученного на стадии 31-5, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-6 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  442 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,95 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 31-7.

5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-N-метил-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 31j).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 31i, полученного на стадии 31-6, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-6 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  501 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,99 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 31-8.

5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 31k).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 31j, полученного на стадии 31-7, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 6-4 примера 6, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  401 ( $[M-H]^-$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,05 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 31-9.

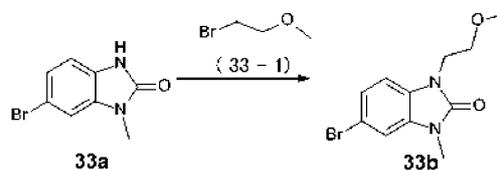
3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 31l).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11l, полученного на стадии 11-8, и соединения 31k, полученного на стадии 31-8, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

Галогенсодержащее соединение 5-бром-1-(2-метоксиэтил)-3-метилбензоимидазол-2-он (соединение 33b), используемое в синтезе соединения примера 33, получали следующим способом.

Стадия 33-1.

Химическая формула 40



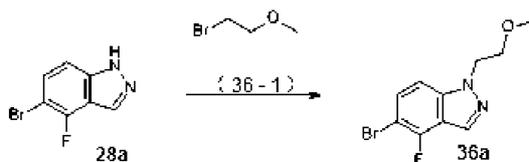
Указанное в заголовке соединение получали исходя из 5-бром-3-метил-1H-бензоимидазол-2-она (соединение 33a), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-4 примера 8, используя соответствующее исходное вещество.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  285 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,95 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1). Галогенсодержащее соединение (5-бром-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол, соединение 36a), использованное в синтезе соединения примера 36, получали следующим способом.

Стадия 36-1.

Химическая формула 41

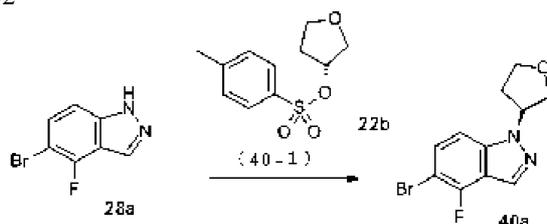


Указанное в заголовке соединение получали исходя из 5-бром-4-фтор-1H-индазола (соединение 28a) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-4 примера 8, с использованием соответствующего исходного вещества. ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  273 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,10 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1). Галогенсодержащее соединение (5-бром-4-фтор-1-[(3S)-оксолан-3-ил]индазол, соединение 40a), используемое в синтезе соединения примера 40, получали следующим способом.

Стадия 40-1.

Химическая формула 42

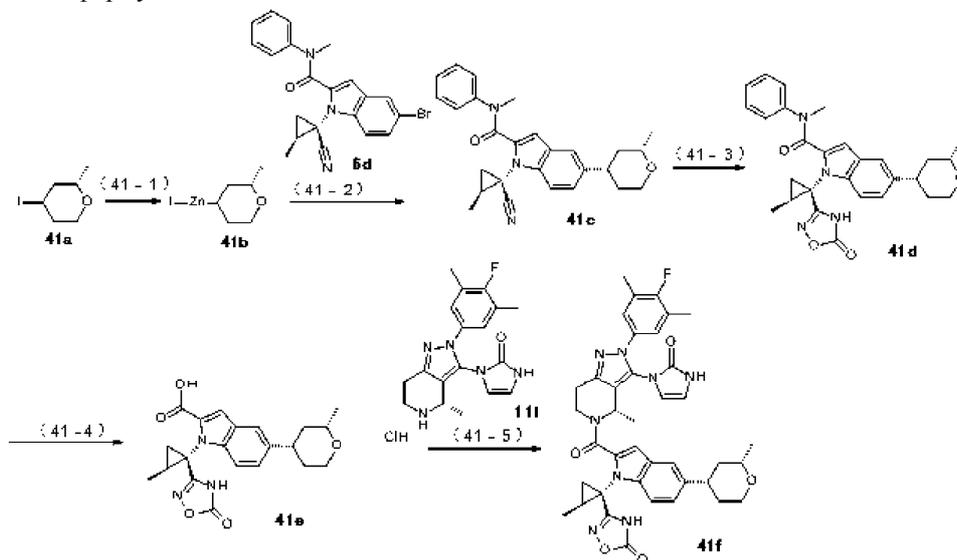


Указанное в заголовке соединение получали исходя из 5-бром-4-фтор-1H-индазола (соединение 28a) и (3R)-оксолан-3-ил-4-метилбензолсульфоната (соединение 22b), выполняя стадию, аналогичную операции 8-4 примера 8 с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  285 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,10 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1). Реагент содержащий 2-оксоимидазол (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(2S,4S)-2-метилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 41f), использованное в синтезе соединения примера 41, получали следующим способом.

Химическая формула 43



Стадии 41-1 и 2.

1-[(1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил]-N-метил-5-[(2S,4S)-2-метилоксан-4-ил]-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 41c).

После удаления воздуха из DMA (0,12 мл) суспензии цинка (29 мг, 0,44 ммоль) при комнатной температуре, сосуд наполняли азотом. В атмосфере азота добавляли 7:5 смешанный раствор хлортриметилсилан/1,2-дибромэтана (0,0083 мл, 0,039 ммоль хлортриметилсилан) и смесь перемешивали в течение 15 мин, затем (2S)-4-йодо-2-метилтетрагидро-2H-пиран (80 мг, 0,35 ммоль) добавляли по каплям при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин с получением смеси, содержащей йод-[(2S)-2-метилоксан-4-ил]цинк (соединение 41b). Добавляли ацетат палладия (II) (6,4 мг, 0,028 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (26 мг, 0,057 ммоль), 5-бром-1-[(1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил]-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоксамид (58 мг, 0,14 ммоль) и DMA (0,123 мл), и из

смеси при пониженном давлении удаляли воздух, затем сосуд заполняли азотом и смесь перемешивали в течение часа при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, к которой добавляли этилацетат и 1н. хлористоводородную кислоту, и смесь фильтровали. Затем фильтрат экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия и упаривали при пониженном давлении, затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=1:1), получая указанное в заголовке соединение 41с (31 мг, выход 51%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  428 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,01 мин (аналитические условия: SQD-AA05-1).

Стадия 41-3.

N-метил-5-[(2S,4S)-2-метилоксан-4-ил]-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 41d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 41с, полученного на стадии 41-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-8 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  487 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,30 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 41-4.

5-[(2S,4S)-2-метилоксан-4-ил]-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 41e).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 41d, полученного на стадии 41-3, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 6-4 примера 6, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  396 ( $[M-H]^-$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,02 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

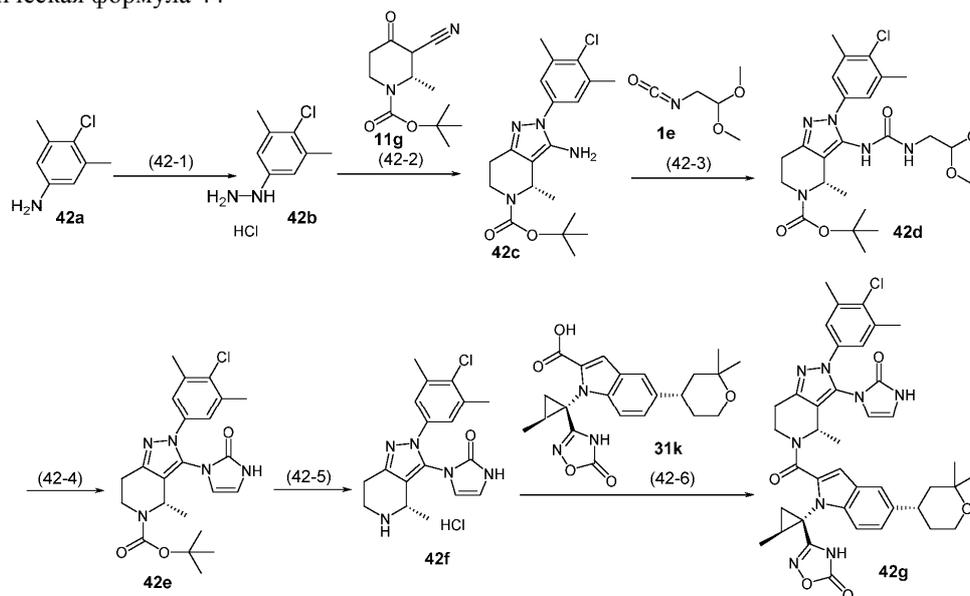
Стадия 41-5.

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(2S,4S)-2-метилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 41f).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 41e, полученного на стадии 41-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

Реагент 2-оксоимидазола (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 42g), использованное в синтезе соединений примеров 42 и 43 получали следующим способом.

Химическая формула 44



Стадии 42-1.2.

трет-Бутил (4S)-3-амино-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 42с).

После того как гидрохлорид (4-хлор-3,5-диметилфенил)гидразина (соединение 42b) был получен из 4-хлор-3,5-диметиланилина (соединение 42a) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 2-2 примера 2, с использованием соответствующего исходного вещества, соединение 11g, полученное на

стадии 11-4, и соответствующий реагент использовали для синтеза соединения 42с с помощью операции, аналогичной стадии 1-2 примера 1.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  391 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,22 мин (аналитические условия: SMD-FA10-4).

Стадия 42-3.

трет-Бутил (4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-(2,2-диметоксиэтилкарбамоиламино)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 42d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 42с, полученного на стадии 42-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-3 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  522 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,55 мин (аналитические условия: SMD-TFA05-5).

Стадия 42-4.

трет-Бутил (4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 42е).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 42d, полученного на стадии 42-3, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  458 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,16 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 42-5.

Гидрохлорид 3-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-1Н-имидазол-2-она (соединение 42f).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 42е, полученного на стадии 42-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 111-8 примера 11, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  358 ( $[M+H]^+$ ).

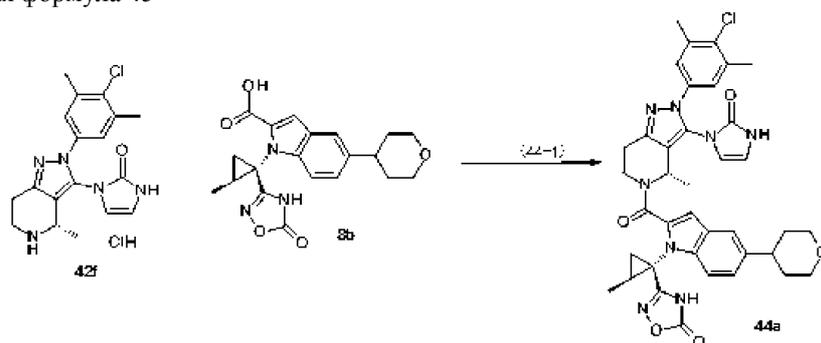
Время удерживания ЖХ/МС: 0,69 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 42-6.

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(4S)-2,2-диметиллоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 42 г).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 42f, полученного на стадии 42-5, и соединения 31k, полученного на стадии 31-8, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента. Реагент содержащий соединение 2-оксоимидазол (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 44а), использованное в синтезе соединений примера 44 и 45 были синтезированы следующим способом.

Химическая формула 45



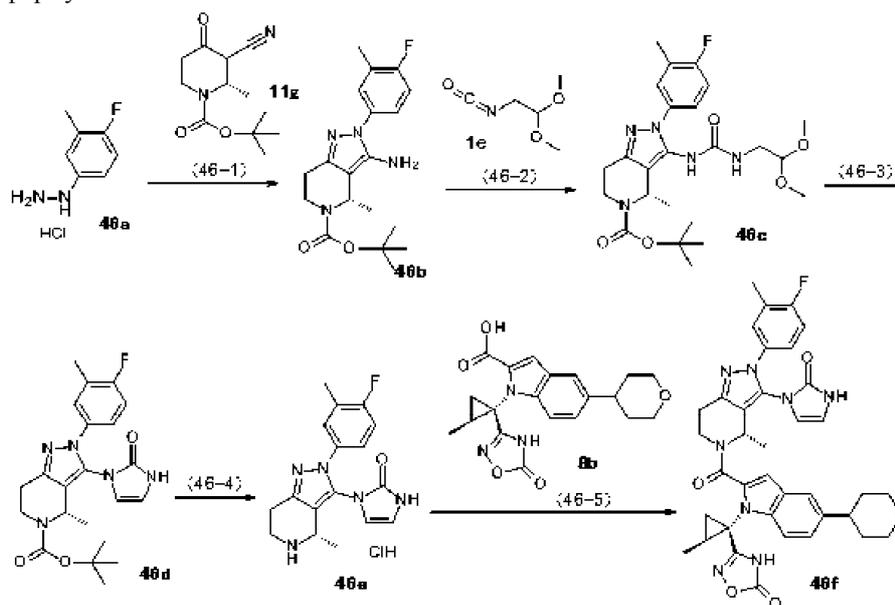
Стадия 44-1.

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 44а).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 42f, полученного на стадии 42-5, и соединения 8b, полученного на стадии 8-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

Реагент, содержащий 2-оксоимидазол, (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 46f), используемый в синтезе соедине-

ний примеров 46 и 47, получали следующим способом.  
Химическая формула 46



Стадия 46-1.

трет-Бутил (4S)-3-амино-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 46b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из (4-фтор-3-метилфенил)гидразин гидрохлорида (соединение 46a) и соединения 11g, полученных на стадии 11-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-2 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  361 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,02 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 46-2.

трет-Бутил (4S)-3-(2,2-диметоксиэтилкарбамоиламино)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 46c).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 46b, полученного на стадии 46-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-3 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  492 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,03 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 46-3.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 46d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 46c, полученного на стадии 46-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-7 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  428 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 2,11 мин (аналитические условия: SMD-FA05-long).

Стадия 46-4.

Гидрохлорид 3-[(4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-1H-имидазол-2-он (соединение 46e).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 46d, полученного на стадии 46-3, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  328 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,59 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

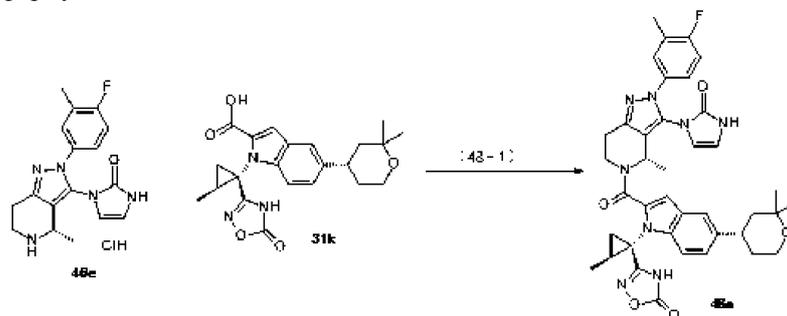
Стадия 46-5.

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 46f).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 46e, полученного на стадии 46-4, и соединения 8b, полученного на стадии 8-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

Реагент, содержащий 2-оксоимидазол, (3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он, соединение 48a), который использовали для синтеза соединений примеров 48-50, получали следующим способом.

Химическая формула 47



Стадия 48-1.

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 48a).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 46e, полученного на стадии 46-5, и соединения 31k, полученного на стадии 31-8, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

Примеры 51-53.

Стадию, аналогичную стадии 7-1 примера 7, проводили с использованием 3-[(1S,2S)-1-[5-бром-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она (соединение 51d), замещенного морфолина и соответствующего реагента для получения примерных соединений 51-53, проиллюстрированных в табл. 2-4, с помощью следующей реакции.

Химическая формула 48

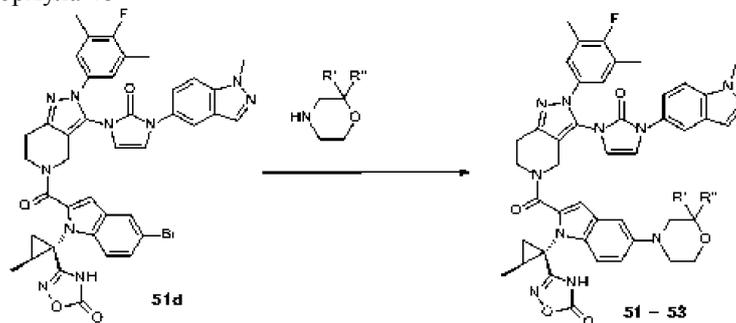
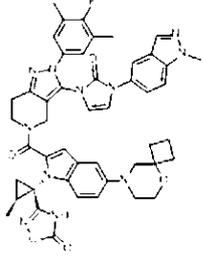
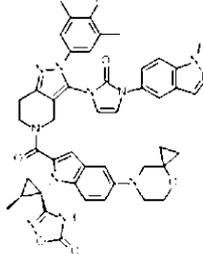
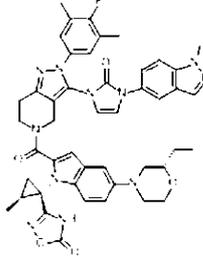
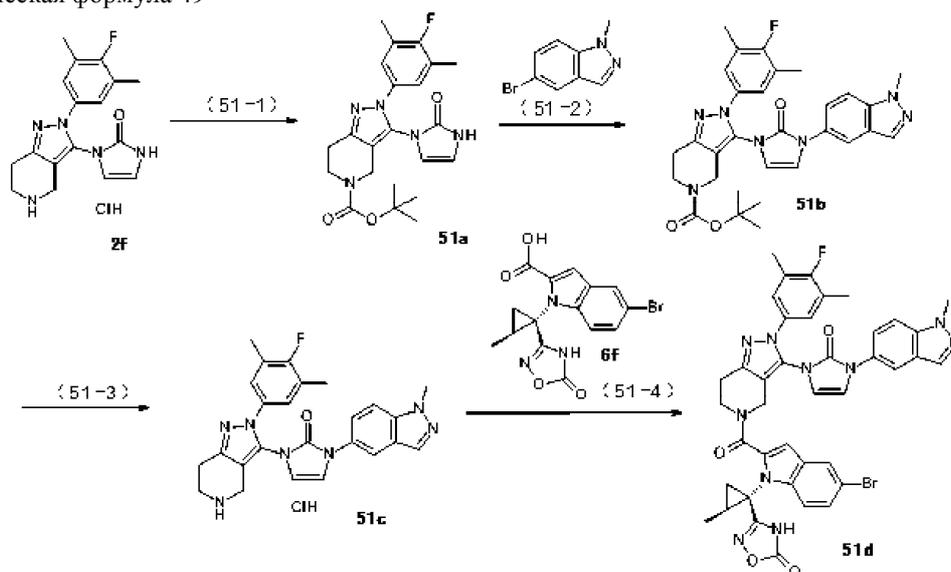


Таблица 2-4  
Полученные соединения примеров 51-53

Пример №	Структура	Соединение	Аналитические условия	Время удерживания ЖХ/МС (мин.)	ЖХ/МС масс-спектрометрия (m/z)
51		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(5-окса-8-азаспиро[3,5]нонан-8-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,31	864 ([M+H] <sup>+</sup> )
52		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,16	850 ([M+H] <sup>+</sup> )
53		3-[(1S,2S)-1-[5-[(2S)-2-этилморфолин-4-ил]-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,21	852 ([M+H] <sup>+</sup> )

Соединение 51d получали следующим образом.  
Химическая формула 49



Стадия 51-1.

трет-Бутил-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 51a).

К суспензии дихлорметана (16,8 мл) соединения 2f (0,611 г, 1,68 ммоль), полученного на стадии 2-5, добавляли триэтиламин (0,936 мл, 6,72 ммоль), ди-трет-бутилдикarbonат (0,425 мл, 1,85 ммоль) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли воду (20,0 мл) и 5% водный раствор гидросульфата калия (20,0 мл), затем экстрагировали с использованием дихлорметана и полученный продукт сушили с использованием сульфата магния. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=от 0:1 до 1:0) с получением указанного в заголовке соединения 51a (0,360 г, выход 50%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  428 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,06 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 51-2.

трет-Бутил-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 51b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 51a, полученного на стадии 51-1, и 5-бром-1-метилиндазола посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  558 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,25 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 51-3.

Гидрохлорид 1-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-она (соединение 51c).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 51b, полученного на стадии 51-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-9 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  458 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,78 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 51-4.

3-[(1S,2S)-1-[5-бром-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 51d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 51c, полученного на стадии 51-3, и соединения 6f, полученного на стадии 6-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  817 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,41 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Примеры 54-73.

Стадию, аналогичную стадии 1-10 примера 1, проводили с использованием производного амина и производного карбоновой кислоты для получения соединений примеров 54-72, проиллюстрированных в

таблице 2-5, и соединения примера 73 с помощью следующей реакции.  
Химическая формула 50

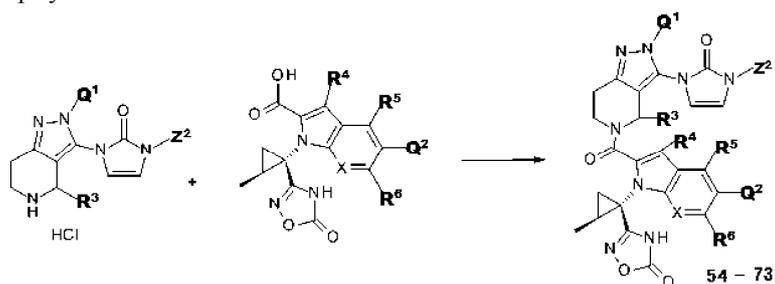
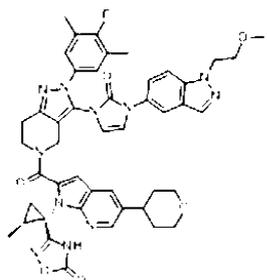
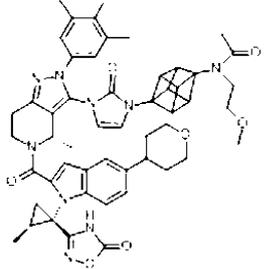
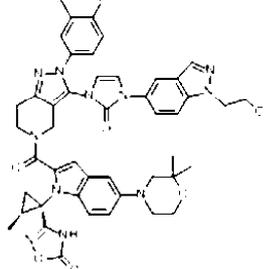
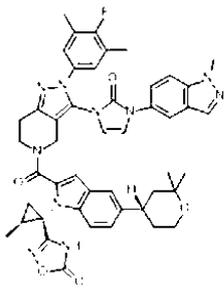
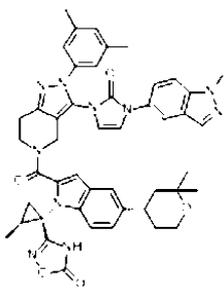
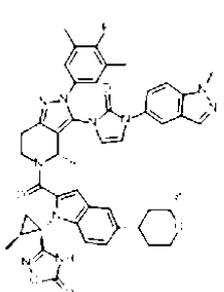
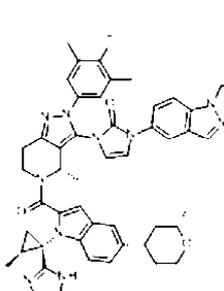
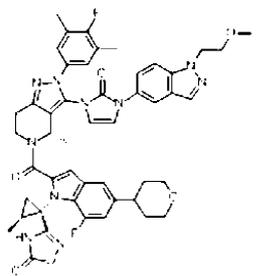
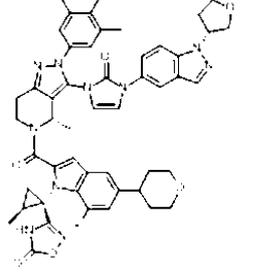
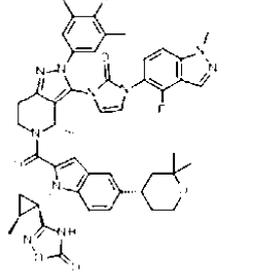


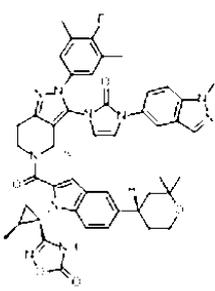
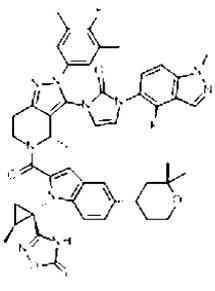
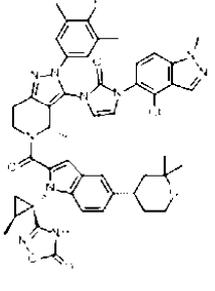
Таблица 2-5  
Полученные соединения примеров 54-72

Пример №	Структура	Соединение	Аналитические условия	Время удерживания ЖХ/МС С (мин.)	ЖХ/МС масс-спектрометрия (m/z)
54		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксонмидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1, 2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,41	823
55		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксонмидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1, 2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,43	839

56		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил) пирроло[2,3-в]пиридин 1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,23	868
57		N-[4-[3-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-5-[1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-5-(оксан-4-ил)индол-2-карбонил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]кубан-1-ил]-N-(2-метоксиэтил)ацетамид	SMD-TFA05-1	1,34	924
58		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[3-[1-2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,29	883

59		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,44	851
60		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,41	833
61		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(2S,4S)-2-метилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,45	851
62		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(2S,4S)-2-метилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,45	895

63		3-[(1S,2S)-1-[7-фтор-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(4-оксан-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,38	899
64		3-[(1S,2S)-1-[7-фтор-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[2-оксо-3-[1-[(3R)-оксолан-3-ил]индазол-5-ил]имидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,38	911
65		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(4S)-2,2-диметил-2-оксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,53	899

66		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил] индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,47	866
67		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,46	883
68		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-хлор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,47	899

69		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,40	869
70		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(6-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,43	883
71		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[6-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,44	927
72		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-хлор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,40	871

Следует отметить, что соединения в табл. 2-5 имеют ротационные изомеры, и в качестве примера спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединений примеров 66 и 67 приведен ниже.

Соединение примера 66.

Основной ротамер.

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,32 (1H, с), 8,04 (1H, д,  $J=0,4$  Гц), 7,86 (1H, д,  $J=1,4$  Гц), 7,61 (1H, м), 7,59 (1H, м), 7,52 (1H, с), 7,50 (H, д,  $J=9,0$  Гц), 7,27 (1H, м), 7,15 (2H, д,  $J_{\text{HF}}=6,0$  Гц), 6,74 (1H, д,  $J=3,1$  Гц), 6,70 (1H, с), 6,32 (1H, д,  $J=3,1$  Гц), 5,79 (1H, кв,  $J=6,6$  Гц), 4,47 (1H, дд,  $J=13,6, 5,0$  Гц), 4,12 (3H, с), 3,89-3,81 (2H, м), 3,60 (1H, дд,  $J=13,6, 13,1, 3,6$  Гц), 3,15 (1H, дд,  $J=16,0, 13,1, 5,0$  Гц), 3,09-2,98 (2H, м), 2,27 (6H, д,  $J_{\text{HF}}=1,4$  Гц), 1,91 (1H, дд,  $J=6,0$  Гц), 1,82-1,60 (4H, м), 1,60-1,50 (2H, м), 1,55 (3H, д,  $J=6,6$  Гц), 1,34 (3H, с), 1,28 (3H, с), 1,19 (3H, д,  $J=5,9$  Гц).

Второй ротамер.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,26 (1H, c), 7,93 (1H, c), 7,65 (1H, c), 7,57 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,49 (1H, м), 7,34 (2H, c), 7,25 (1H, м), 7,05 (2H, д, J<sub>HF</sub>=6,0 Гц), 6,69 (1H, c), 6,59 (1H, д, J=3,1 Гц), 6,09 (1H, д, J=3,1 Гц), 5,26 (1H, кв, J=6,6 Гц), 4,87 (1H, дд, J=12,8, 5,1 Гц), 4,07 (3H, c), 3,90-3,78 (2H, м), 3,40 (1H, ддд, J=12,8, 12,6, 4,5 Гц), 3,10-2,98 (3H, м), 2,23 (6H, c), 1,82-1,37 (10H, м), 1,33 (3H, c), 1,25 (3H, c), 1,06 (3H, д, J=6,2 Гц).

Соединение примера 67.

Основной ротамер.

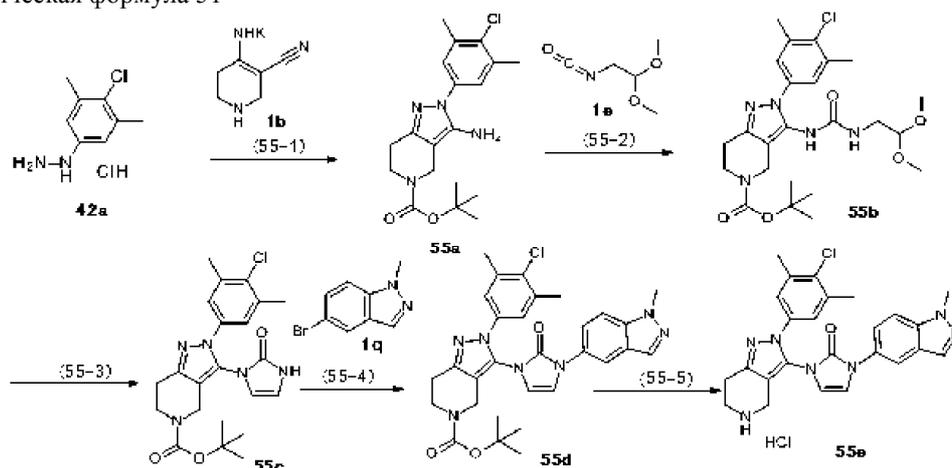
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,32 (1H, c), 8,13 (1H, д, J<sub>HF</sub>=0,7 Гц), 7,59 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,52 (1H, s), 7,48 (1H, дд, J=8,9 Гц, J<sub>HF</sub>=6,9 Гц), 7,28 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,26 (1H, дд, J=8,6, 1,7 Гц), 7,16 (2H, d, J<sub>hf</sub>=6,1 Гц), 6,70 (1H, c), 6,61 (1H, дд, J=3,0 Гц, J<sub>HF</sub>=1,1 Гц), 6,31 (1H, д, J=3,0 Гц), 5,79 (1H, q, J=6,7 Гц), 4,47 (1H, дд, J=13,5, 5,2 Гц), 4,12 (3H, c), 3,88 (1H, м), 3,83 (1H, м), 3,60 (1H, ддд, J=13,5, 12,9, 3,6 Гц), 3,15 (1H, ддд, J=15,8, 12,9, 5,2 Гц), 3,04 (1H, м), 3,00 (1H, м), 2,29 (6H, д, J<sub>hf</sub>=1,1 Гц), 1,91 (1H, дд, J=6,1, 5,8 Гц), 1,79-1,76 (2H, м), 1,74 (1H, м), 1,65 (1H, м), 1,57 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,60-1,55 (1H, м), 1,52 (1H, дд, J=9,5, 5,8 Гц), 1,34 (3H, c), 1,28 (3H, c), 1,20 (3H, д, J=6,0 Гц).

Второй ротамер.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,27 (1H, c), 8,04 (1H, c), 7,55 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,52 (1H, c), 7,25-7,22 (2H, м), 7,12 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,06 (2H, д, J<sub>HF</sub>=6,0 Гц), 6,71 (1H, c), 6,47 (1H, м), 6,08 (1H, д, J=3,0 Гц), 5,26 (1H, кв, J=6,6 Гц), 4,87 (1H, дд, J=13,1, 4,8 Гц), 4,07 (3H, c), 3,90-3,80 (2H, м), 3,39 (1H, ддд, J=13,1, 12,2, 4,6 Гц), 3,08-2,97 (3H, м), 2,25 (6H, c), 1,79-1,73 (3H, м), 1,67 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,64 (1H, м), 1,45-1,37 (2H, м), 1,34 (3H, c), 1,28 (3H, c), 1,06 (3H, д, J=6,0 Гц).

Соединение 55e, используемое в синтезе примера соединения 55, получали следующим образом.

Химическая формула 51



Стадия 55-1.

трет-Бутил-3-амино-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 55a).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 42a, полученного на стадии 42-1, и соединения 1b, полученного на стадии 1-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-2 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 377 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,87 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 55-2.

трет-Бутил-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-(2,2-диметоксиэтилкарбамоиламино)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 55b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 55a, полученного на стадии 55-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-3 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 508 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,83 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 55-3.

трет-Бутил-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1Н-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 55c).

Суспензию соединения 55b (903 мг, 1,78 ммоль) в ДМФА (7,11 мл), полученного на стадии 55-2, и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (338 мг, 1,78 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После суспензию охлаждали до комнатной температуры, добавляли фосфат калия (377 мг, 1,78 ммоль), воду (3,5 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (388 мг, 1,78 ммоль), и полученную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали с использованием этилацетата, затем органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и полученный продукт сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=от 1:4 до 1:0) с получением указанного в заголовке соединения 55с (799 мг, выход 100%) в виде бледно-желтой пены.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  444 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,82 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 55-4.

трет-Бутил-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 55d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 55 с, полученного на стадии 55-3, и 5-бром-1-метилиндазола (соединение 1q) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  574 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,34 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 55-5.

Гидрохлорид 1-[2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-она (соединение 55e).

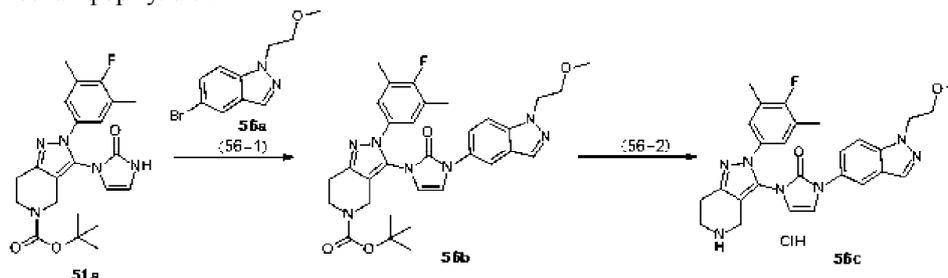
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 55d, полученного на стадии 55-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  474 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,81 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение 56с, используемое в синтезе соединения примера 56, получали следующим образом.

Химическая формула 52



Стадия 56-1.

трет-Бутил-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 56b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 51а, полученного на стадии 51-1, и 5-бром-1-(2-метоксиэтил)индазола (соединение 56а) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  602 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,30 мин (аналитические условия: SMD-FA05-2).

Стадия 56-2.

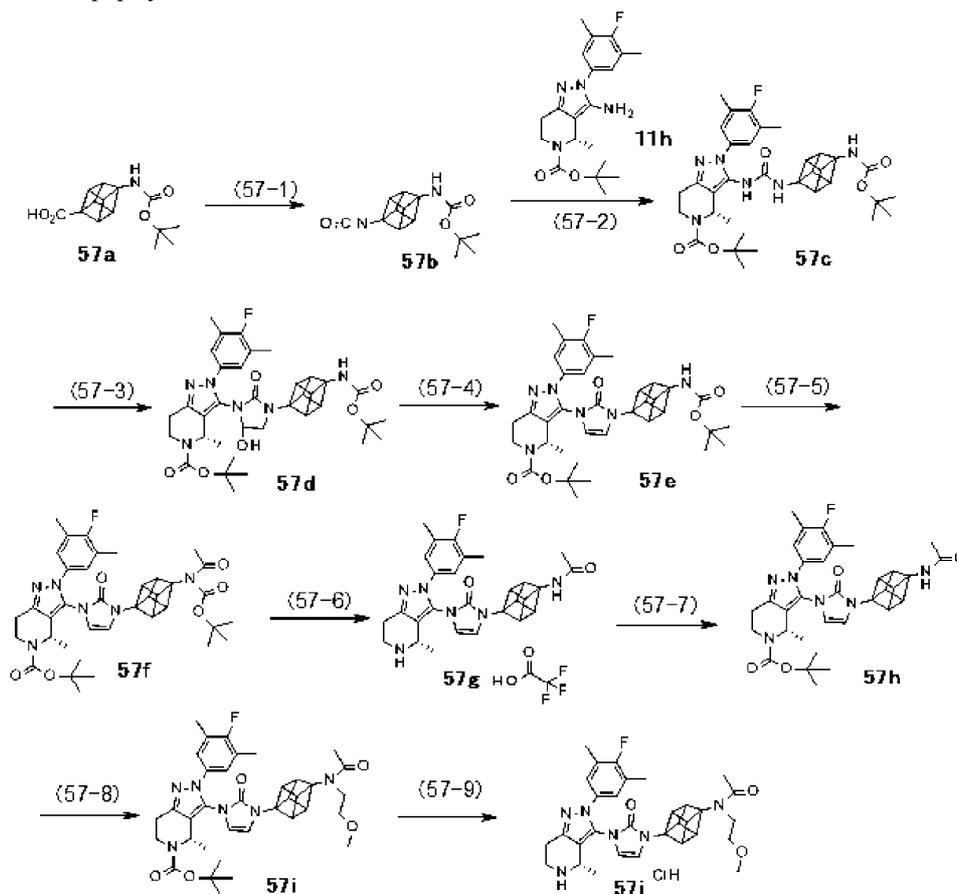
Гидрохлорид 1-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]имидазол-2-она (соединение 56с).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 56b, полученного на стадии 56-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  502 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,54 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1). Производное амина (соединение 57j), используемое в синтезе соединения примера 57, получали следующим образом.

## Химическая формула 53



## Стадия 57-1.

трет-Бутил-N-(4-изоцианатокубан-1-ил)карбамат (соединение 57b).

К толуольному (2,1 мл) раствору 4-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]кубан-1-карбоновой кислоты (соединение 57a, 111 мг, 0,423 ммоль) добавляли при комнатной температуре триэтиламин (0,0676 мл, 0,487 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,10 мл, 0,465 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 100 мин, затем при 85°C в течение 3,5 ч. Растворитель в реакционной смеси упаривали при пониженном давлении и указанное в заголовке соединение 57b получали в виде неочищенного продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,3 (1H, шс), 3,95 (6H, уш. с), 1,45 (9H, с).

## Стадия 57-2.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[[4-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]кубан-1-ил]карбамоиламино]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 57c).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 57b, полученного на стадии 57-1, и соединения 11h, полученного на стадии 11-5, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-3 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 636 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,93 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

## Стадия 57-3.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[5-гидрокси-3-[4-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]кубан-1-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 57d).

К суспензии соединения 57c (31,6 мг, 0,050 ммоль) в DMA (0,25 мл), полученного на стадии 57-2, и карбоната цезия (82,8 мг, 0,254 ммоль) добавляли при комнатной температуре 1,2-дихлор-1-этоксиэтан (0,0155 мл, 0,127 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 170 мин. Добавляли карбонат цезия (104 мг, 0,32 ммоль), а затем добавляли 1,2-дихлор-1-этоксиэтан (0,0184 мл, 0,162 ммоль) к реакционной смеси при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, затем добавляли 1н. хлористоводородную кислоту (0,54 мл) для доведения pH до 7, а затем экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой сушили с использованием сульфата магния, затем растворитель упаривали при пониженном давлении, а затем добавляли толуол, и растворитель упаривали при по-

ниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 57d в виде неочищенного продукта.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 678 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,98 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 57-4.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-[4-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]кубан-1-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 57e).

К раствору соединения 57d (115 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (1,1 мл), полученного на стадии 57-3, добавляли при комнатной температуре метилсульфовую кислоту (0,011 мл, 0,17 ммоль), затем смесь перемешивали при 60°C в течение 90 мин. К реакционной смеси добавляли фосфат калия (36,5 мг, 0,172 ммоль), воду (0,45 мл) и (2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил трет-бутилкарбонат (0,012 мл, 0,052 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем, после того как реакционную смесь разбавили дихлорметаном, ее промывали водой. Органический слой высушивали с использованием сульфата магния, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=от 1:2 до 1:1), получая указанное в заголовке соединение 57e (48,5 мг, выход 43%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 660 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,04 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 57-5.

трет-Бутил (4S)-3-[3-[4-[ацетил-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]кубан-1-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 57f).

К раствору соединения 57e (16,1 мг, 0,024 ммоль) в ТГФ (0,22 мл), полученному на стадии 57-4, добавляли при -26°C 1,7 М толуольного раствора пентоксида калия (0,024 мл, 0,041 ммоль) и смесь перемешивали при -30°C в течение 3 мин. К реакционной смеси при -30°C добавляли уксусный ангидрид (8 мкл, 0,085 ммоль) и смесь перемешивали при температуре от -30 до -25°C в течение 5 мин, и при температуре от -25°C до комнатной температуры в течение 3 мин. После того как к реакционной смеси добавили воду (0,5 мл), смесь разбавляли этилацетатом и добавляли дополнительное количество воды, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили с использованием сульфата магния, и растворитель удаляли перегонкой при пониженном давлении, затем полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=от 1:3 до 2:3) с получением указанного в заголовке соединения 57f (9,2 мг, выход 54%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 701 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,12 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 57-6.

N-[4-[3-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3,2-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]кубан-1-ил]ацетамид 2,2,2-трифторацетат (соединение 57g).

К раствору соединения 57f (8,5 мг, 0,012 ммоль) в дихлорметане (0,097 мл), полученному на стадии 57-5, добавляли ТФК (0,019 мл) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После того как растворитель в реакционной смеси удалили выпариванием при пониженном давлении, добавляли толуол и растворитель упаривали, и добавляли гександихлорметан и растворитель упаривали с получением указанного в заголовке соединения 57g (9,4 мг) в виде неочищенного продукта.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 501 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,49 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 57-7.

трет-Бутил (4S)-3-[3-(4-ацетамидкубан-1-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 57h).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 57g, полученного на стадии 57-6, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 51-1 примера 51, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 602 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,85 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 57-8.

трет-Бутил (4S)-3-[3-[4-[ацетил(2-метоксиэтил)амино]кубан-1-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 57i).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 57h, полученного на стадии 57-7, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 57-5 примера 57, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 660 ( $[M+H]^+$ ). Время удерживания ЖХ/МС: 0,93 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 57-9.

N-[4-[3-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]кубан-1-ил]-N-(2-метоксиэтил)ацетамид гидрохлорид (соединение 57j).

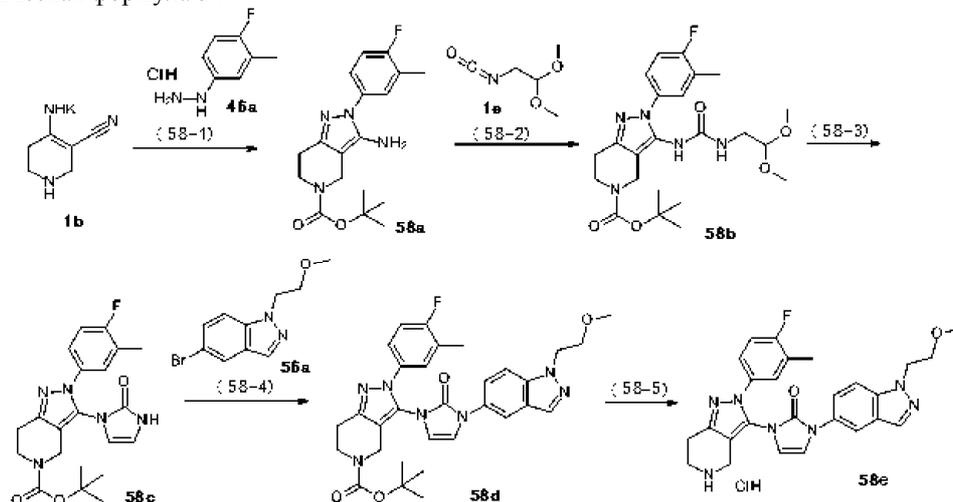
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 57i, полученного на стадии 57-8, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  560 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,53 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Соединение 58E, использованное в синтезе соединения примера 58, получали следующим образом.

Химическая формула 54



Стадия 58-1.

трет-Бутил-3-амино-2-(4-фтор-3-метилфенил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 58a).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 1b, полученного на стадии 1-1, и соединения 46a, полученного на стадии 46-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-2 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  347 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,98 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 58-2.

трет-Бутил-3-(2,2-диметоксиэтилкарбамоиламино)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 58b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 58a, полученного на стадии 58-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-3 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  478 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,03 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 58-3.

трет-Бутил-2-(4-фтор-3-метилфенил)-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин 5-карбоксилат (соединение 58c).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 58b, полученного на стадии 58-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-7 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  414 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,72 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 58-4.

трет-Бутил-2-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 58d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 58c, полученного на стадии 58-3, и 5-бром-1-(2-метоксиэтил)индазола (соединение 56a) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  588 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,88 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

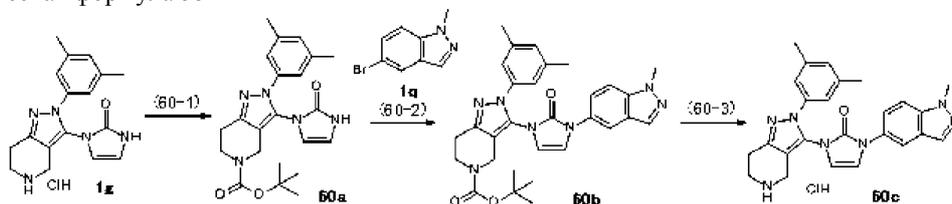
Стадия 58-5.

Гидрохлорид 1-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]имидазол-2-он (соединение 58e).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 58d, полученного на стадии 58-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-9 примера 11, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  488 ( $[M+H]^+$ ). Время удерживания ЖХ/МС: 0,50 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Соединение 60с, используемое в синтезе Соединения примера 60, получали следующим способом.  
Химическая формула 55



Стадия 60-1.

трет-Бутил-2-(3,5-диметилфенил)-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 60a).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 1g, полученного на стадии 1-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 51-1 примера 51, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  410 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,77 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 60-2.

трет-Бутил-2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 60b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 60a, полученного на стадии 60-1, и 5-бром-1-метилиндазола (соединение 1q) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  540 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,24 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Стадия 60-3.

Гидрохлорид 1-[2-(3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-она (соединение 60с).

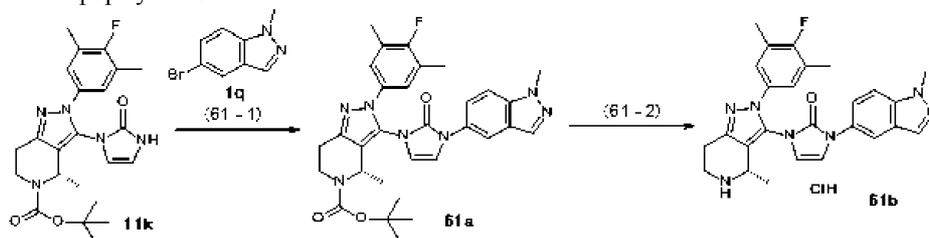
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 60b, полученного на стадии 60-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  440 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,74 мин (аналитические условия: SMD-FA05-2).

Соединение 61b, используемое в синтезе соединения примера 61, получали с помощью следующего способа.

Химическая формула 56



Стадия 61-1.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 61a).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11k, полученного на стадии 11-7, и 5-бром-1-метилиндазола (соединение 1q) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  572 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,30 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 61-2.

Гидрохлорид 1-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-она (соединение 61b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 61a, полученного на стадии 61-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего

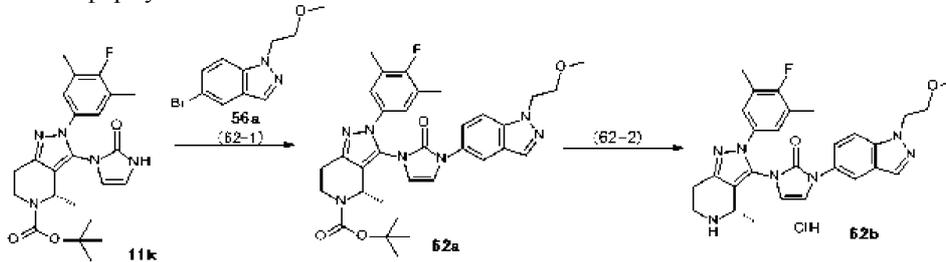
шего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  472 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,79 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение 62b, используемое в синтезе соединения примера 62, получали с помощью следующего способа.

Химическая формула 57



Стадия 62-1.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 62a).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11k, полученного на стадии 11-7, и 5-бром-1-(2-метоксиэтил)индазола (соединение 56a) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  616 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,29 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 62-2.

Гидрохлорид 1-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]имидазол-2-она (соединение 62b).

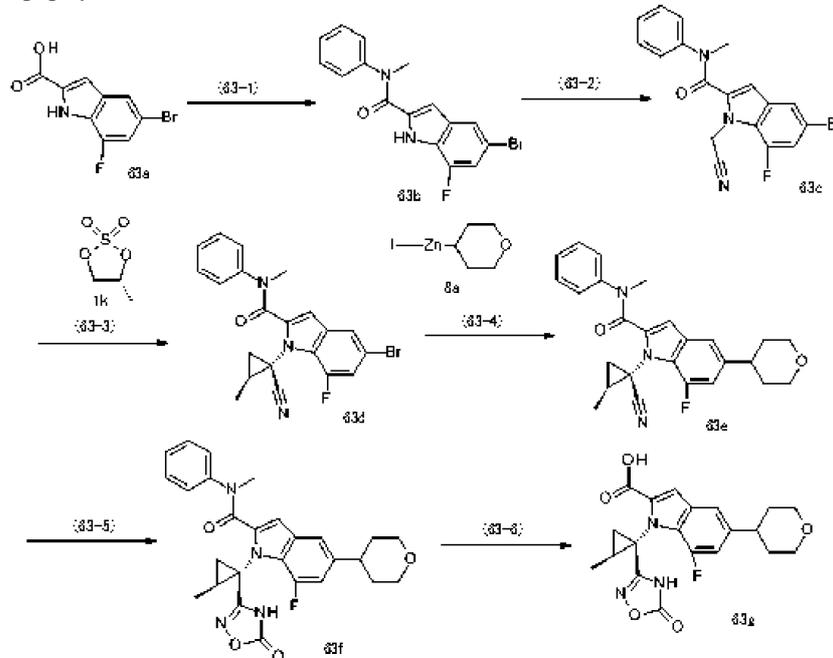
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 62a, полученного на стадии 62-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  516 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,76 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение 63g, используемое в синтезе соединения примера 63, получали с помощью следующего способа.

Химическая формула 58



Стадия 63-1.

5-Бром-7-фтор-N-метил-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамид (соединение 63b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из 5-бром-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (соединение 63 a) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

Стадия 63-2.

5-Бром-1-(цианометил)-7-фтор-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 63 с).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 63b, полученного на стадии 63-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 9-1 примера 9, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  386 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 3,17 мин (аналитические условия: SMD-FA10-long).

Стадия 63-3.

5-Бром-1-[(1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил]-7-фтор-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 63d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 63 с, полученного на стадии 63-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-6 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества. ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  426 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,36 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,75 (1H, c), 7,43-7,30 (6H, м), 6,08 (1H, уш.с), 3,44 (3H, c), 2,11-1,69 (3H, м) 1,40-1,35 (3H, м).

Стадия 63-4.

1-[(1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил]-7-фтор-N-метил-5-(оксан-4-ил)-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 63E).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 63d, полученного на стадии 63-3, и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)иодида цинка (II) (соединение 8a) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-1 примера 8, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  432 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,22 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 63-5.

7-фтор-N-метил-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-5-(оксан-4-ил)-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 63f).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 63e, полученного на стадии 63-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-8 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества. ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  491 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,21 мин (аналитические условия: SQD-FA05-01).

Стадия 63-6.

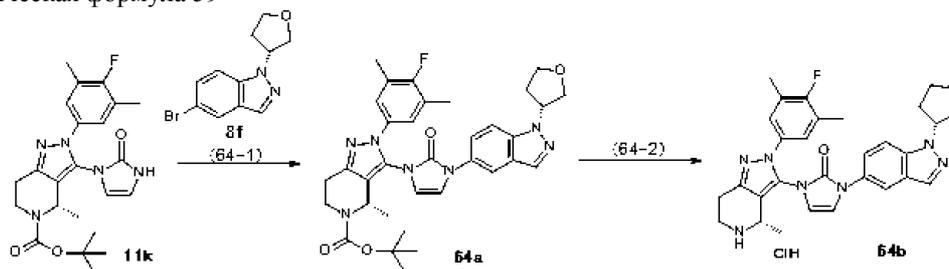
7-фтор-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-5-(оксан-4-ил)индол-2-карбоновая кислота (соединение 63 г).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 63f, полученного на стадии 63-5, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 6-4 примера 6, с использованием соответствующего исходного вещества. ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  402 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,97 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение 64b, используемое в синтезе соединения примера 64, получали с помощью следующего способа.

Химическая формула 59



Стадия 64-1.

трет-Бутил-(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[2-оксо-3-[1-[(3R)-оксолан-3-ил]индазол-5-ил]имидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 64a).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11k, полученного на стадии 11-7, и соединения 8f, полученного на стадии 8-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  628 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,32 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 64-2.

Гидрохлорид 1-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-[1-[(3R)-оксолан-3-ил]индазол-5-ил]имидазол-2-она (соединение 64b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 64a, полученного на стадии 64-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего

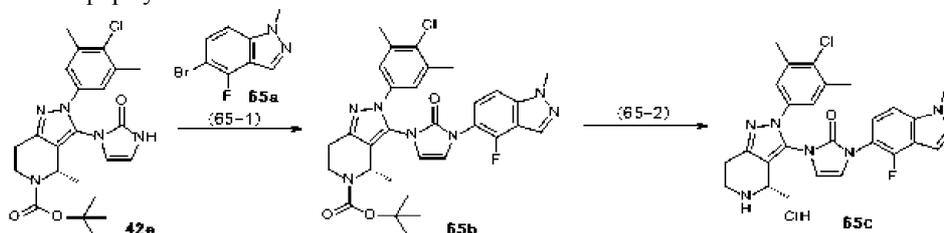
шего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  528 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,78 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение 65с, используемое в синтезе соединения примера 65, получали с помощью следующего способа.

Химическая формула 60



Стадия 65-1.

трет-Бутил (4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 65b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 42е, полученного на стадии 42-4, и 5-бром-4-фтор-1-метилиндазола (соединение 65а), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  606 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,38 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 65-2.

Гидрохлорид 1-[(4S)-2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-она (соединение 65с).

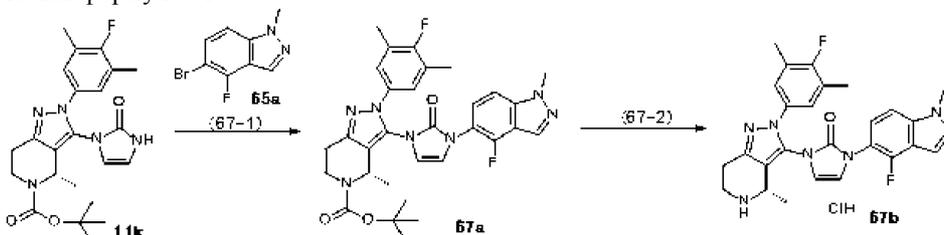
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 65b, полученного на стадии 65-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  506 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,86 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение 67b, используемое в синтезе соединения примера 67, получали с помощью следующего способа.

Химическая формула 61



Стадия 67-1.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 67а).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11к, полученного на стадии 11-7, и 5-бром-4-фтор-1-метилиндазола (соединение 65а), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  590 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,31 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 67-2.

Гидрохлорид 1-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-она (соединение 67b).

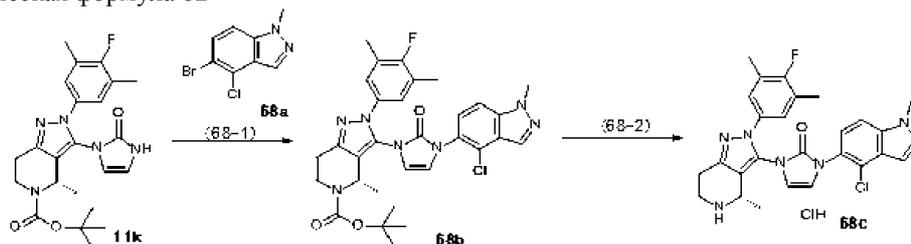
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 67а, полученного на стадии 67-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  490 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,80 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Соединение 68с, используемое в синтезе соединения примера 68, получали с помощью следующего способа.

## Химическая формула 62



Стадия 68-1.

трет-Бутил

(4S)-3-[3-(4-хлор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 68b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11к, полученного на стадии 11-7, и 5-бром-4-хлор-1-метилиндазола (соединение 68а) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  606 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,34 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 68-2.

Гидрохлорид 1-(4-хлор-1-метилиндазол-5-ил)-3-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]имидазол-2-она (соединение 68с).

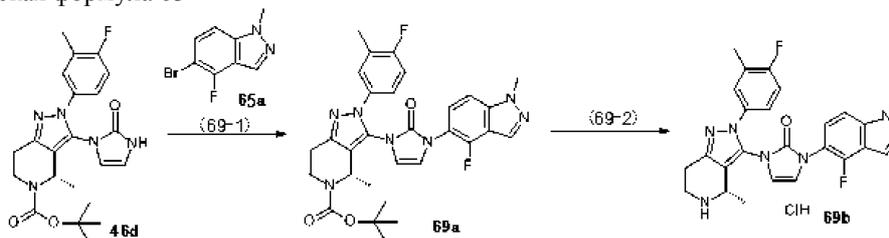
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 68b, полученного на стадии 68-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  506 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,83 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение 69b, используемое в синтезе соединения примера 69, получали с помощью следующего способа.

## Химическая формула 63



Стадия 69-1.

трет-Бутил (4S)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 69а).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 46d, полученного на стадии 46-3, и 5-бром-4-фтор-1-метилиндазола (соединение 65а) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  576 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,25 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 69-2.

Гидрохлорид 1-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-3-[(4S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]имидазол-2-она (соединение 69b).

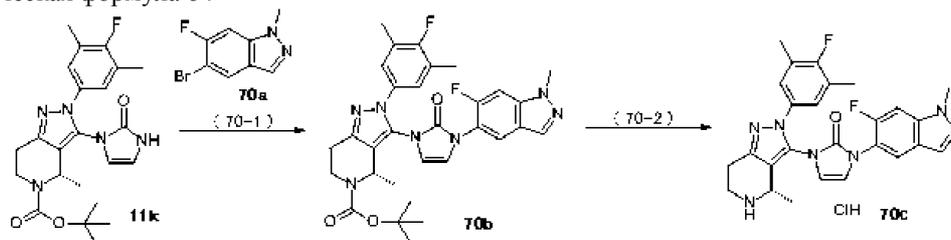
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 69а, полученного на стадии 69-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  476 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,77 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение 70с, используемое в синтезе соединения примера 70, получали с помощью следующего способа.

## Химическая формула 64



## Стадия 70-1.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(6-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 70b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11к, полученного на стадии 11-7, и 5-бром-6-фтор-1-метилиндазола (соединение 70а), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  590 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,28 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

## Стадия 70-2.

Гидрохлорид 1-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(6-фтор-1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-она (соединение 70с).

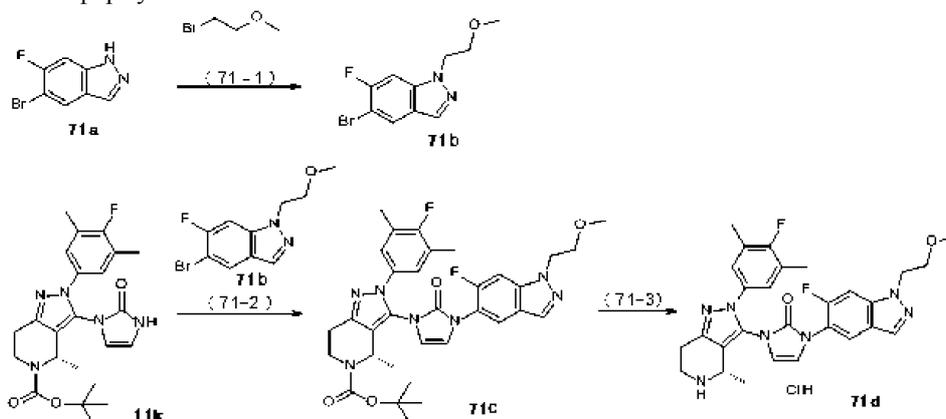
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 70b, полученного на стадии 70-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  490 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,81 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение 71b, используемое в синтезе соединения примера 71, получали с помощью следующего способа.

## Химическая формула 65



## Стадия 71-1.

5-Бром-6-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол (соединение 71b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из 5-бром-6-фтор-1H-индазола (соединение 71а) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-4 примера 8, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  273 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,06 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

## Стадия 71-2.

трет-Бутил (4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[6-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (соединение 71с).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 11к, полученного на стадии 11-7, и соединения 71b, полученного на стадии 71-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-11 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  634 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,30 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

## Стадия 71-3.

Гидрохлорид 1-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-[6-фтор-1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]имидазол-2-она (соединение 71d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 71с, полученного на стадии 71-2,

посредством проведения стадии, аналогичной стадии 11-8 примера 11, с использованием соответствующего исходного вещества.

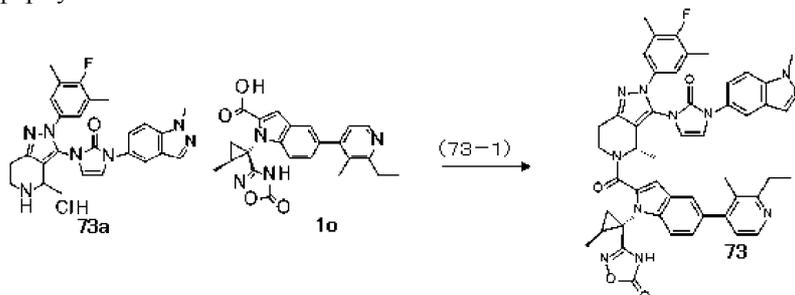
ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  534 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,83 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Пример 73. Синтез 3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 73).

Стадия 73-1.

Химическая формула 66



К раствору рацемической формы (соединение 73а, 29,6 мг, 0,058 ммоль) в ДМФА (1,5 мл), синтезированной с помощью способа, аналогичного способу получения соединения, на стадии 61-2, и соединения 1о (26,8 мг, 0,064 ммоль), полученного на стадии 1-9, добавляли НАТУ (26,6 мг, 0,070 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (18,1 мг, 0,14 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой. Органический слой упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который представляет собой смесь стереоизомеров. Стереоизомеры разделяли с помощью обратнoфазовой ВЭЖХ с получением соединения А (14,5 мг, выход 29%) и соединения В (15,5 мг, выход 31%), который представляет собой белое, твердое, указанное в заголовке соединение 73. Условия разделения.

Колонка: YMC Actus ODS-A, 20×100 мм, 5 мкм.

Растворитель: 0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты и ацетонитрила =40/60 (гомогенная система).

Скорость потока: 20 мл/мин, комнатная температура.

Соединение А.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  872 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,99 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

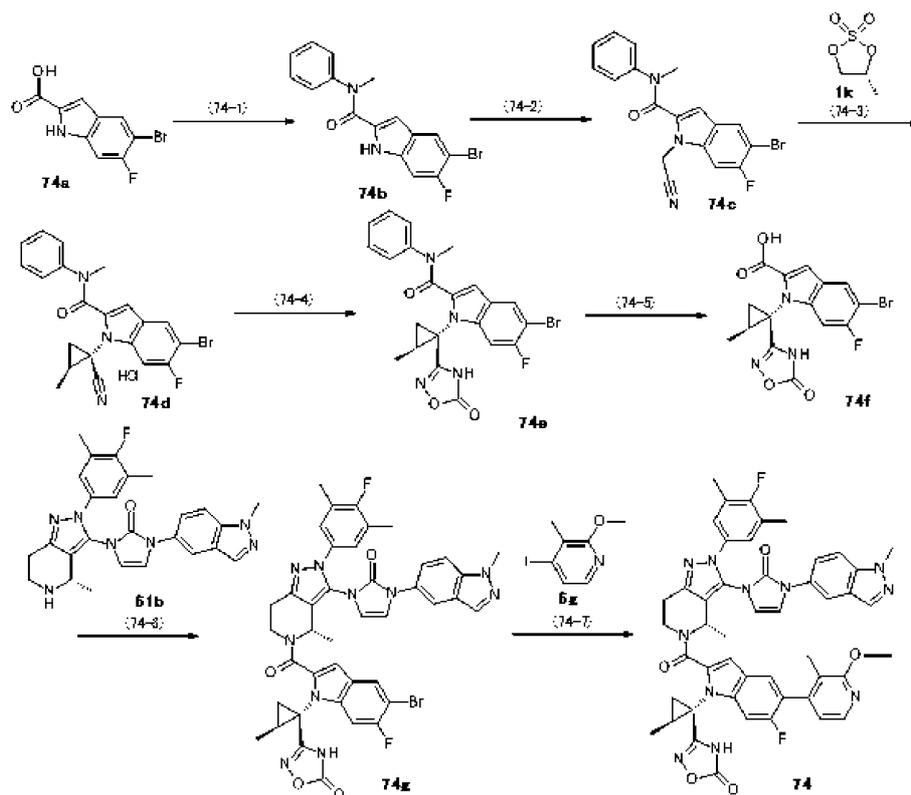
Соединение В (соединение 73).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  872 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,01 мин (аналитические условия: SMD-FA05-3).

Пример 74. Синтез 3-[(1S,2S)-1-[6-фтор-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она (соединение 74).

## Химическая формула 67



Стадия 74-1.

5-Бром-6-фтор-N-метил-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамид (соединение 74b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из 5-бром-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (соединение 74a) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  347 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,06 мин (аналитические условия: SMD-TFA05-4).

Стадия 74-2.

5-Бром-1-(цианометил)-6-фтор-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 74c).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 74b, полученного на стадии 74-1, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 9-1 примера 9, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  386 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,06 мин (аналитические условия: SMD-TFA50-4).

Стадия 74-3.

5-Бром-1-[(1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил]-6-фтор-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 74d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 74c, полученного на стадии 74-2, и (4R)-4-метил-1,3,2-диоксатиолан 2,2-диоксида (соединение 1k), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-6 примера 1 с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  426 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,04 мин (аналитические условия: SMD-FA10-5).

Стадия 74-4.

5-Бром-6-фтор-N-метил-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 74e).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 74d, полученного на стадии 74-3, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-8 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  485 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,33 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 74-5.

5-Бром-6-фтор-1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 74f).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 74e, полученного на стадии 74-4,

посредством проведения стадии, аналогичной стадии 6-4 примера 6, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  396 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,80 мин (аналитические условия: SQD-FA05-1).

Стадия 74-6.

3-[(1S,2S)-1-[5-бром-6-фтор-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 74 г).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 74f, полученного на стадии 74-5, и соединения 61b, полученного на стадии 61-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента. ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  849 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,42 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 74-7.

3-[(1S,2S)-1-[6-фтор-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 74).

Указанное в заголовке соединение было синтезировано посредством проведения стадии, аналогичной стадии 6-5 примера 6, с использованием соединения 74g, полученного на стадии 74-6, и 4-йод-2-метокси-3-метилпиридина (соединение 6g) и подходящего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  892 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,48 мин (аналитические условия: SMD-TFA05-1).

Примеры 75-77.

Стадию, аналогичную стадии 8-1 примера 8, проводили с использованием соединения индолбромида и производного йод(оксан-4-ил)цинка, и соответствующего реагента для получения соединений примеров 75-77, проиллюстрированных в таблице 2-6, с помощью следующей реакции.

Химическая формула 68

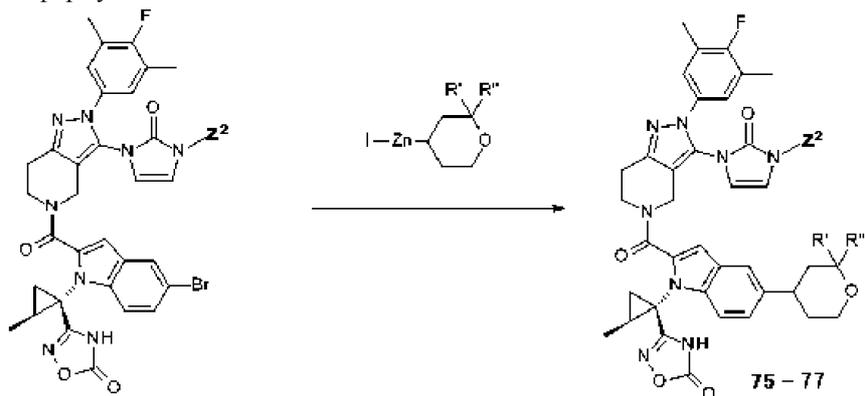


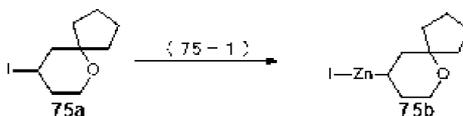
Таблица 2-6  
Полученные соединения примеров 75-77

Пример №	Структура	Соединение	Аналитические условия	Время удерживания ЖХ/МС (мин.)	ЖХ/МС масс-спектрометрия (m/z)
75		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(6-оксаспиро[4,5]декан-9-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,57	878 ([M+H] <sup>+</sup> )
76		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-диметилоксан-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,44	895 ([M+H] <sup>+</sup> )
77		3-[(1S,2S)-1-[5-[(2S, 4S)-(2-этилоксан-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,51	851 ([M+H] <sup>+</sup> )

Соединение 75b, используемое в синтезе соединения примера 75, получали следующим способом. Стадия 75-1.

Йод(6-оксаспиро[4,5]декан-9-ил)цинк (соединение 75b).

Химическая формула 69

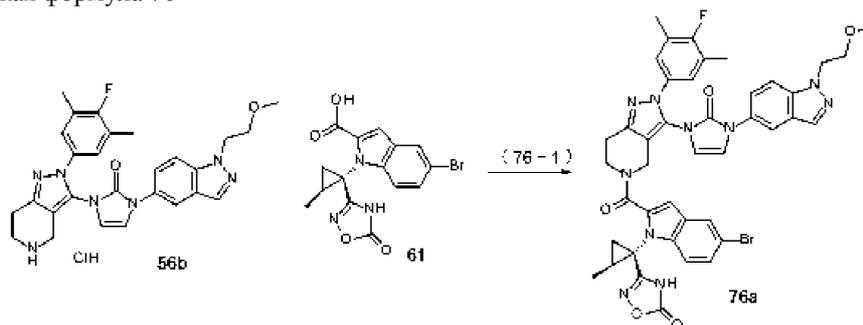


Указанное в заголовке соединение получали исходя из 9-йод-6-оксаспиро[4,5]декана (соединение 75a) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 41-1 примера 41, с использованием соответствующего реагента.

Соединение непосредственно использовалось на следующей стадии.

Соединение 76a, используемое в синтезе соединения примера 76, получали следующим способом.

## Химическая формула 70



## Стадия 76-1.

3-[(1S,2S)-1-[5-бром-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 76a).

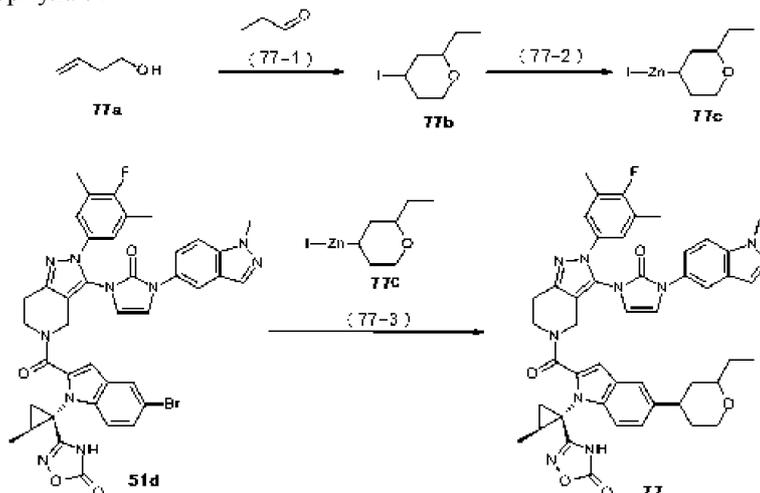
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 56b, полученного на стадии 56-1, и соединения 6f, полученного на стадии 6-4, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  861 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,45 мин (аналитические условия: SMD-FA05-2).

Пример 77.

Химическая формула 71



## Стадия 77-1.

2-этил-4-йодоксан (соединение 77b).

К раствору бут-3-ен-1-ола (0,588 мл, 6,93 ммоль) в уксусной кислоте (2,48 мл) последовательно добавляли пропионовый альдегид (0,650 мл, 9,01 ммоль) и йодид лития (2,78 г, 20,8 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали с использованием дихлорметана. Органический слой промывали 10% водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, затем сушили над сульфатом магния. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении (нижний предел составлял 150 гПа), и остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=от 0:1 до 1:9) с получением указанного в заголовке соединения 77b в виде бледно-желтой маслоподобной смеси диастереомеров (1,12 г, выход 67%, син:анти=1,00:0,45).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):

син  $\delta$ : 4,31-4,23 (1H, м), 3,90-3,82 (1H, м), 3,44-3,37 (1H, м), 3,21-3,15 (1H, м), 2,37-1,38 (6H, м), 0,92 (3H, т,  $J=7,4$  Гц);

анти  $\delta$ : 4,87-4,84 (1H, м), 3,90-3,82 (2H, м), 3,70-3,64 (1H, м), 2,37-1,38 (6H, м), 0,94 (3H, т,  $J=7,6$  Гц).

Стадия 77-2.

(2-этилоксан-4-ил)иодцинка (соединение 77c).

К раствору цинка (102 мг, 1,56 ммоль) в DMA (0,25 мл) медленно по каплям добавляли смесь хлор(триметил)силана (0,017 мл, 0,137 ммоль) и 1,2-дибромэтана (0,012 мл, 0,137 ммоль) в атмосфере азота при поддержании температуры 65°C или ниже, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем раствор соединения 77b (300 мг, 1,25 ммоль) в DMA (0,625 мл), полученный на стадии 77-1, медленно по каплям добавляли в смесь, поддерживая температуру 65°C или ниже, и смесь

перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 мин с получением раствора смеси диастереомеров в DMA (0,86M) указанного в заголовке соединения 77с.

Стадия 77-3.

3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этилоксан-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 77).

К раствору соединения 51d (40,0 мг, 0,049 ммоль) в DMA (0,163 мл), полученного на стадии 51-4, добавляли ацетат палладия (II) (2,20 мг, 0,00978 ммоль) и 2-(2-дициклогексилфосфанилфенил)-1-N, 1-N, 3-N, 3-N-тетраметилбензол-1,3-диамин (8,54 мг, 0,020 ммоль), и из смеси удаляли воздух при пониженном давлении, затем сосуд заполняли азотом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли раствор соединения 77с в DMA (0,86 M, 0,398 мл, 0,342 ммоль), полученный на стадии 77-2, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли муравьиную кислоту и реакционную смесь очищали обратнофазовой хроматографией на силикагеле (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением смеси диастереомеров син-типа. Смесь диастереомеров син-типа разделяли на стереоизомеры с помощью обратнофазовой ВЭЖХ с получением белого, аморфного соединения А (17,4 мг, выход 41%) и белого, аморфного соединения В (14,9 мг, выход 37%), указанного в заголовке соединения 77.

Условия разделения.

Колонка: CHIRALCEL OD-RH 5 мкм, 4,6 мм×150 мм (Daicel).

Растворитель: 0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты и ацетонитрил =20/80 (гомогенная система).

Скорость потока: 1,0 мл/мин, комнатная температура.

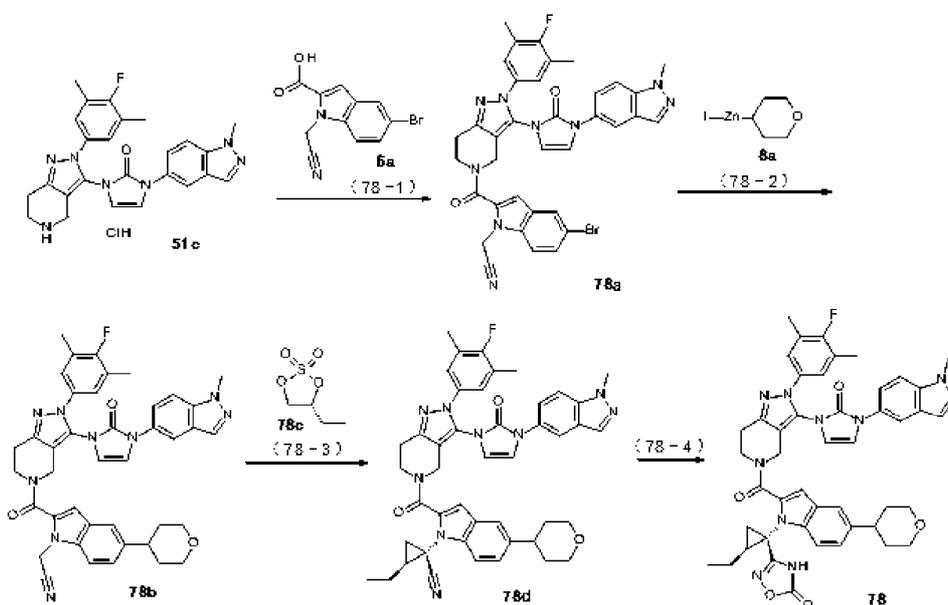
Соединение А.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 851 ([M+H]<sup>+</sup>). Время удерживания ВЭЖХ: 4,99 мин (условие разделения). Время удерживания ЖХ/МС: 1,46 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Соединение В (соединение 77) ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 851 ([M+H]<sup>+</sup>). Время удерживания ВЭЖХ: 6,64 мин (условие разделения). Время удерживания ЖХ/МС: 1,46 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Пример 78. Синтез 3-[(1S,2S)-2-этил-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил] циклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 78).

Химическая формула 72



Стадия 78-1.

2-[5-бром-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]ацетонитрил (соединение 78a).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 51с, полученного на стадии 51-3, и 5-бром-1-(цианометил)индол-2-карбоновой кислоты (соединение 6а), посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 718 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,30 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 78-2.

2-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]ацетонитрил (соединение 78b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 78а, полученного на стадии 78-1, и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)иодида цинка (II) (соединение 8а) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-1 примера 8, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  724 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,21 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 78-3.

(1S,2S)-2-этил-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]циклопропан-1-карбонитрил (соединение 78d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 78b, полученного на стадии 78-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-6 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  778 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,27 мин (аналитические условия: SMD-FA05-RP).

Стадия 78-4.

3-[(1S,2S)-2-этил-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]циклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 78).

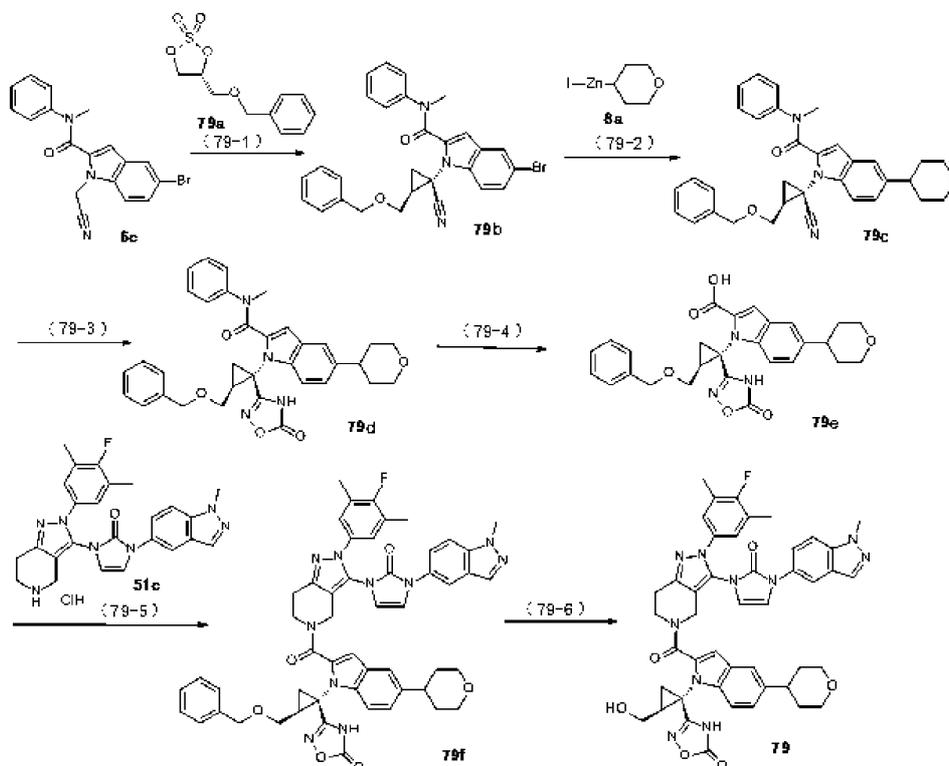
Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 78d, полученного на стадии 78-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-8 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  837 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,39 мин (аналитические условия: SMD-TFA05-2).

Пример 79. Синтез 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-(гидроксиметил)циклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 79).

Химическая формула 73



Стадия 79-1.

5-Бром-1-[(1S,2S)-1-циано-2-(фенилметоксиметил)циклопропил]-N-метил-N-фенилиндол-2-карбоновая кислота (соединение 79b).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 6с, полученного на стадии 6-1, и 2,2-диоксида (4R)-4-(фенилметоксиметил)-1,3,2-диоксатиолана (соединение 79а) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-6 примера 1 с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  514 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,48 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 79-2.

1-[(1S,2S)-1-циано-2-(фенилметоксиметил)циклопропил]-N-метил-5-(оксан-4-ил)-N-фенилиндол-2-карбоновая кислота (соединение 79C).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 79b, полученного на стадии 79-1, и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)иодида цинка (II) (соединение 8a) посредством проведения стадии, аналогичной стадии 8-1 примера 8, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 520 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,37 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 79-3.

N-метил-5-(оксан-4-ил)-1-[(1S,2S)-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(фенилметоксиметил)циклопропил]-N-фенилиндол-2-карбоксамид (соединение 79d).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 79c, полученного на стадии 79-2, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-8 примера 1, с использованием соответствующего реагента.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 579 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,37 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 79-4.

5-(оксан-4-ил)-1-[(1S,2S)-1-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(фенилметоксиметил)циклопропил]индол-2-карбоновая кислота (соединение 79e).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 79d, полученного на стадии 79-3, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 6-4 примера 6, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 490 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,12 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 79-5.

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-(фенилметоксиметил)циклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 79f).

Указанное в заголовке соединение получали исходя из соединения 79e, полученного на стадии 79-4, и соединения 51c, полученного на стадии 51-3, посредством проведения стадии, аналогичной стадии 1-10 примера 1, с использованием соответствующего исходного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 929 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,41 мин (аналитические условия: SMD-FA05-1).

Стадия 79-6.

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-(гидроксиметил)циклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 79).

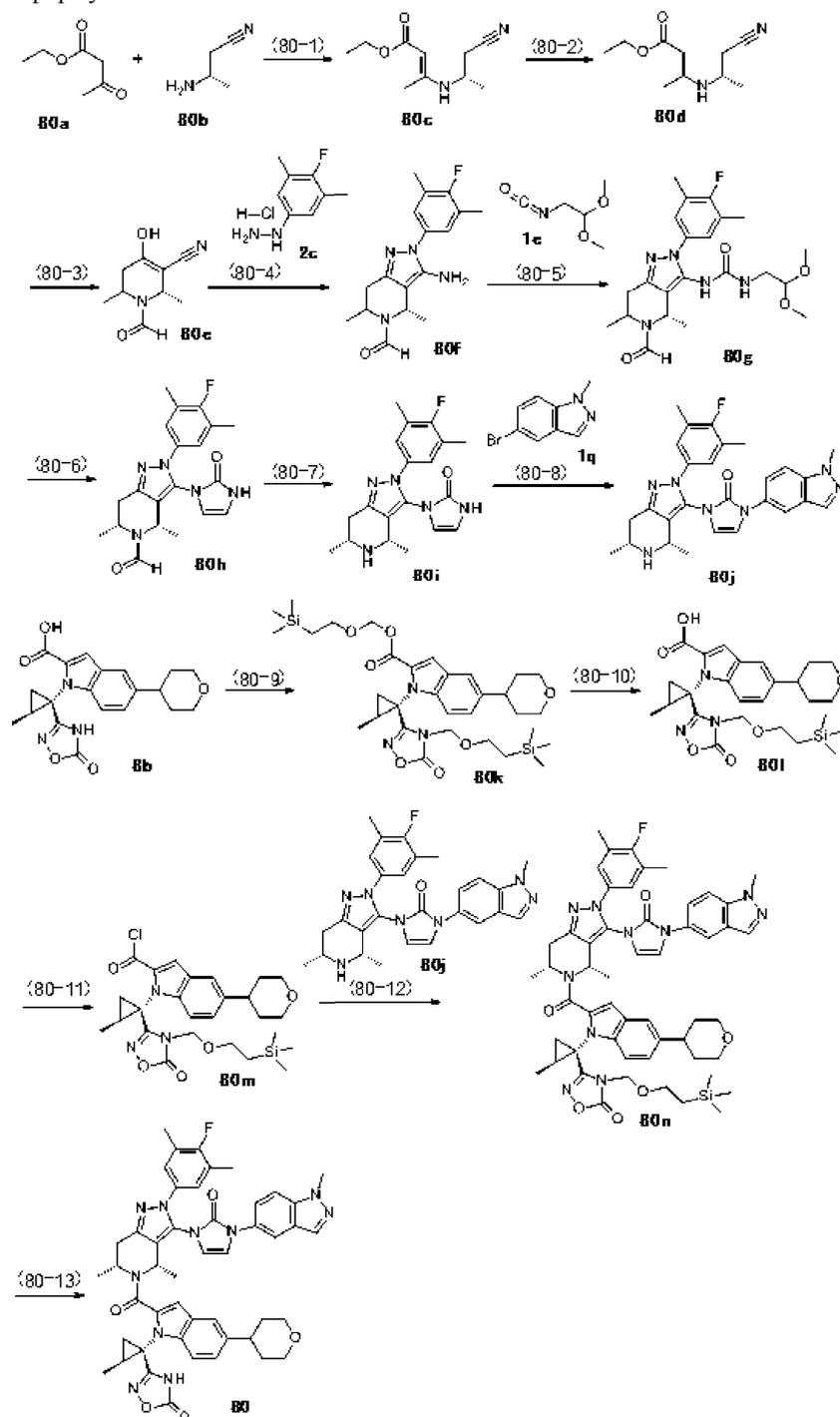
Раствор соединения 79F (35,4 мг, 0,0381 ммоль) в дихлорметане (0,762 мл), полученного на стадии 79-5, охлаждали до 0°C, и медленно добавляли гексановый раствор (0,191 мл, 0,191 ммоль) 1М трихлорида бора. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 105 мин, а затем к реакционному раствору добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и водный слой экстрагировали с использованием дихлорметана. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной обращённо-фазовой хроматографии (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (18,5 мг, выход 50%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 839 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,20 мин (аналитические условия: SMD-TFA05-1).

Пример 80. Синтез 3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S,6R)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,6-диметил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она (соединение 80).

## Химическая формула 74



## Этап 80-1.

Этил (E)-3-[[[(2S)-1-цианопропан-2-ил]амино]бут-2-еноат (соединение 80с).

К ацетонитрильному (50 мл) раствору (3S)-3-аминобутаннитрила (соединение 80b, 7,0 г, 83,2 ммоль) и йода (2,12 г, 8,35 ммоль) добавляли этил 3-оксобутаноат (соединение 80a, 13 г, 99,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и растворитель упаривали, а затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 3:2) с получением указанного в заголовке соединения 80с (9,5 г, выход 58%) в виде желтого маслоподобного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 197 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,86 мин (аналитические условия: SMD-FA10-1).

## Стадия 80-2.

Этил 3-[[[(2S)-1-цианопропан-2-ил]амино]бутаноат (соединение 80d) В раствор соединения 80с (10 г, 51,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл), полученного на стадии 80-1, и триэтоксисборгидрид натрия (43,3 г, 204 ммоль) добавляли уксусную кислоту (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной темпера-

тура в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли воду и уксусную кислоту, pH доводили до 5, а затем водный слой экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили с использованием сульфата натрия. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 1:4) с получением указанного в заголовке соединения 80d (5,5 г, выход 54%) в виде желтого маслоподобного вещества.

Время удерживания ЖХ/МС: 0,83 мин (аналитические условия: SMD-FA10-4).

Стадия 80-3.

(6S)-1-формил-4-гидрокси-2,6-диметил-3,6-дигидро-2H-пиридин-5-карбонитрил (соединение 80e).

Толуольный (5 мл) раствор соединения 80d (1,0 г, 5,04 ммоль), полученный на стадии 80-2, медленно по каплям добавляли при 80°C к толуольному (10 мл) раствору трет-бутоксид калия (680 мг, 6,06 ммоль). После перемешивания раствора при 80°C в течение 1 ч раствор охлаждали до комнатной температуры, получая раствор (6S)-4-гидрокси-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-карбонитрила в толуоле.

Толуольный (5 мл) раствор уксусного ангидрида (12,1 г, 118 ммоль) медленно добавляли по каплям в раствор муравьиной кислоты (7,26 г) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем медленно по каплям добавляли толуольный раствор полученного (6S)-4-гидрокси-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-карбонитрила. После перемешивания реакционного раствора при 110°C в течение 16 ч его охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении для удаления растворителя упариванием, и смесь (1,3 г), содержащая указанное в заголовке соединение 80e, получали в виде маслоподобного вещества.

Стадия 80-4.

(4S)-3-амино-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,6-диметил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбальдегид (соединение 80f).

Раствор соединения 80e (1,30 г, 7,21 ммоль) в этаноле (30 мл), полученное на стадии 80-3, и гидрохлорида (4-фтор-3,5-диметилфенил)гидразина (соединение 2с, 690 мг, 3,62 ммоль) нагревали до 75°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=от 1:0 до 9:1) и указанное в заголовке соединение 80f (2 стадии из стадии 80-3, 800 мг, выход 35%) получали в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 317 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,79 мин (аналитические условия: SMD-FA10-3).

Стадия 80-5.

1-(2,2-диметоксиэтил)-3-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-5-формил-4,6-диметил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]мочевина (соединение 80 г).

2,2-диметоксиэтан-1-амин (1,14 г, 10,8 ммоль) добавляли при 0°C к раствору N,N'-карбодиимидазола (1,63 г, 10,1 ммоль) в DMA (50 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. К раствору последовательно добавляли трет-бутоксид калия (5,62 г, 50,1 ммоль) и соединение 80f (2,64 г, 8,34 ммоль), полученное на стадии 80-4. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 6 ч добавляли воду и водный слой экстрагировали с использованием этилацетата. После того как органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, его сушили сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 80 г (2,80 г, выход 75%) в виде коричневого маслоподобного вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 448 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,84 мин (аналитические условия: SMD-FA10-2).

Стадия 80-6.

(4S,6R)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,6-диметил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбальдегид (соединение 80h).

Раствор соединения 80g (2,50 г, 5,59 ммоль) в ДМФА (30 мл), полученного на стадии 80-5, и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1,06 г, 6,16 ммоль) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения раствора до комнатной температуры добавляли воду, и водный слой экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 3:1) с получением смеси диастереомеров (480 мг), содержащей указанное в заголовке соединение (соединение 80h) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 384 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,64 мин (аналитические условия: SMD-TFA05-6). Смесь диастереомеров (480 мг, 5,59 ммоль), содержащая указанное в заголовке соединение (соединение 80h: (4S, 6R)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,6-диметил-3-(2-оксо-1H-имидазол-3-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбальдегид) разделяли на стереоизомеры с помощью СФХ с получением соединения А

(155 мг, выход 7,0%), которое представляет собой соединение 80h и соединение В (270 мг, выход 12%).

Условия разделения СФХ.

Колонка: CHIRALPAK AD-H, 50×500 мм, 3 мкм (Daicel).

Растворитель: сверхкритический диоксид углерода/этанол=70:30 (гомогенная система).

Скорость потока: 150 мл/мин, 35°C.

Обнаруженная длина волны: 254 нм.

Соединение А (соединение 80h).

Время удерживания СФХ: 4,07 мин.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 384 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 2,15 мин (аналитические условия: SMD-FA1060-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,35 (1H, с), 8,24 (1H, с), 7,11 (2H, д, J=6,3 Гц), 6,60-6,58 (2H, м) 5,21-5,14 (1H, м), 4,46-4,21 (1H, м), 2,96-2,89 (1H, м), 2,74-2,68 (1H, м), 2,20 (6H, с), 1,27-1,13 (6H, м).

Следует отметить, что соединение 80h было определено как R-изомер исходя из результата, полученного с помощью 2D-NOESY, что его стерическая конфигурация является цис-конфигурацией.

Соединение В.

Время удерживания СФХ: 5,60 мин.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 384 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 2,16 мин (аналитические условия: SMD-FA1060-1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,35 (1H, с), 8,31 (1H, с), 7,08 (2H, д, J=6,3 Гц), 6,61-6,54 (2H, м) 5,39 (1H, кв, J=6,9 Гц), 3,89-3,84 (1H, м), 2,90 (1H, дд, J=3,3, 15,6 Гц), 2,59-2,51 (1H, м), 2,20 (6H, д, J=2,1 Гц), 1,55 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,18 (3H, д, J=6,6 Гц).

Стадия 80-7.

3-[(4S,6R)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-1H-имидазол-2-он (соединение 80i).

5M раствор гидроксида натрия (0,261 мл) добавляли к раствору в этаноле (1,0 мл) соединения 80h (100 мг, 0,261 ммоль), полученного на стадии 80-6, и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры и перемешивания в течение 60 ч, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали с использованием этилацетата для синтеза указанного в заголовке соединения 80i (79%, 73 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 356 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,44 мин (аналитические условия: SQD-FA05-2).

Стадия 80-8.

1-[(4S,6R)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-он (соединение 80j).

Йодид меди (I) (4,02 мг, 0,021 ммоль) добавляли при комнатной температуре к суспензии N-метилпиперазина (0,188 мл) соединения 80i (15 мг, 0,042 ммоль), полученного на стадии 80-7, 5-бром-1-метилиндазол (соединение 1q, 10,7 мг, 0,051 ммоль), (1S,2S)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (6,00 мг, 0,042 ммоль) и карбонат калия (17,5 мг, 0,127 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере азота при 130°C в течение 90 мин. Реакционную смесь очищали обратнофазовой хроматографией на силикагеле (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) и упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагирование проводили с использованием этилацетата, а затем органический слой упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 80j (17,4 мг, выход 85%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия: m/z 486 ([M+H]<sup>+</sup>).

Время удерживания ЖХ/МС: 0,51 мин (аналитические условия: SQD-FA05-2).

Стадия 80-9.

2-триметилсилилэтоксиметил 5-(оксан-4-ил)-1-[1S,2S)-2-[5-оксо-4-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилциклопропил]индол-2-карбоксилат (соединение 80k).

К раствору соединения 8b (100 мг, 0,261 ммоль) в ДМФА (2,6 мл), полученном на стадии 8-1, добавляли 55 мас.%, гидрида натрия (34,1 мг, 0,782 ммоль) и 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорида (0,116 мл, 0,652 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагирование осуществляли с использованием этилацетата. Затем остаток, полученный после концентрирования, очищали колоночной хроматографией с нормальной фазой (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 80k (147 мг, выход 88%) в виде желтого камедобразного вещества.

Время удерживания ЖХ/МС: 1,21 мин (аналитические условия: SQD-FA05-2).

Стадия 80-10.

5-(оксан-4-ил)-1-[(1S,2S)-1-[5-оксо-4-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилциклопропил]индол-2-карбоновая кислота (80l).

Раствор соединения 80k (147 мг, 0,228 ммоль) в дихлорметане (2,3 мл), полученного на стадии 80-9, добавляли бромид магния/диэтиловый эфир (295 мг, 1,14 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение

ние 6,5 ч. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Затем экстрагировали с использованием этилацетата, и полученный продукт упаривали, а затем остаток разбавляли ДМСО и водой, и очищали хроматографией с обращенной фазой (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) для синтеза указанного в заголовке соединения 801 (60 мг, выход 51%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  512 ( $[M-H]^-$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,03 мин (аналитические условия: SQD-FA05-2).

Стадия 80-11.

5-(оксан-4-ил)-1-[(1S,2S)-2-[5-оксо-4-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилциклопропил]индол-2-карбонилхлорид (соединение 80m).

К раствору в ацетонитриле (0,36 мл) соединения 801 (18 мг, 0,036 ммоль), полученного на стадии 80-10, добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,0057 мг, 0,043 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем упаривали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения 80t. Данное соединение было непосредственно использовано на следующей стадии.

Стадия 80-12.

3-[(1S,2S)-2-[2-[(4S,6R)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,6-диметил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 80n).

Соединение 80t, полученное на стадии 80-11, растворяли в ТГФ (0,717 мл), и соединение 80j (19,1 мг, 0,036 ммоль), полученное на стадии 80-8, и N,N-диизопропилэтиламин (0,0188 мл, 0,108 ммоль) добавляли в раствор, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч и затем добавляли метанол, и муравьиную кислоту. Смесь упаривали и остаток разбавляли ДМСО и водой, и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 80n (32 мг, выход 91%).

ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  982 ( $[M+H]^+$ ).

Время удерживания ЖХ/МС: 1,12 мин (аналитические условия: SQD-FA50-1).

Стадия 80-13.

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S,6R)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,6-диметил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение 80).

К раствору в ТГФ (0,326 мл) соединения 80n (32 мг, 0,033 ммоль), полученного на стадии 80-12, добавляли уксусную кислоту (0,0019 мл, 0,033 ммоль) и ТГФ раствор (0,065 мл, 0,065 ммоль) 1М фторида тетрабутиламмония, и смесь перемешивали при 80°C в течение 66 ч. Добавляли уксусную кислоту (0,0019 мл, 0,033 ммоль) и ТГФ раствор (0,065 мл, 0,065 ммоль) 1М фторида тетрабутиламмония, и смесь перемешивали в течение 23,5 ч. Далее добавляли раствор в ТГФ (0,065 мл, 0,065 ммоль) 1М фторида тетрабутиламмония, затем смесь перемешивали в течение 7 ч, а затем добавляли муравьиную кислоту. После концентрирования смесь разбавляли ДМСО и водой, и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (ацетонитрил/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 80 (18 мг, выход 65%).

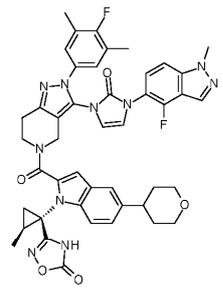
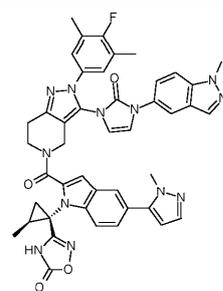
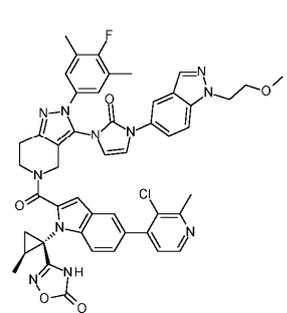
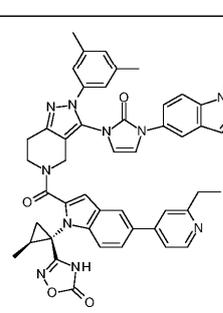
ЖХ/МС масс-спектрометрия:  $m/z$  851 ( $[M+H]^+$ ).

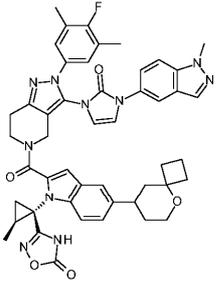
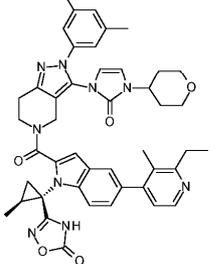
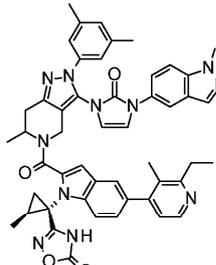
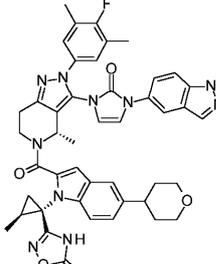
Время удерживания ЖХ/МС: 1,42 мин (аналитические условия: SMD-TFA05-1). Соединения при-меров 101-159, проиллюстрированные в табл. 2-7 ниже, были получены аналогично примерам 1-80.

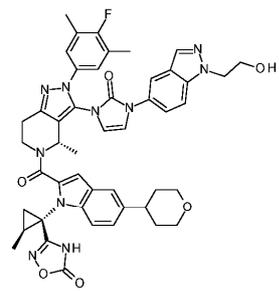
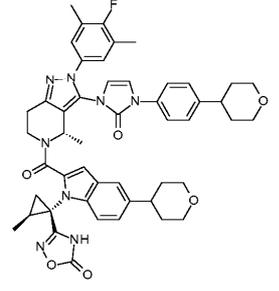
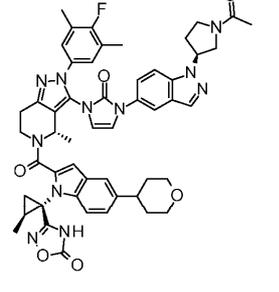
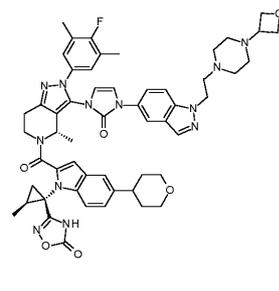
Таблица 2-7  
Полученные соединения примеров 101-159

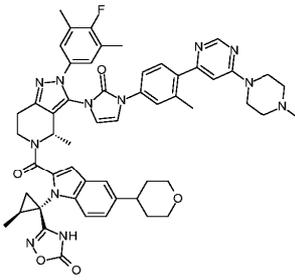
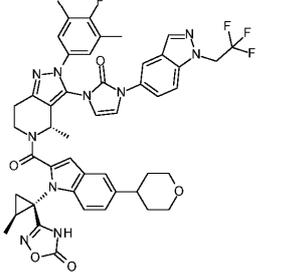
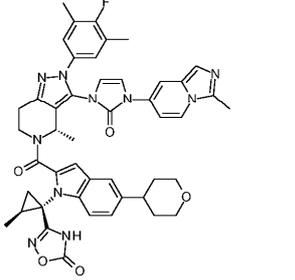
Пример №	Структура	Соединение	Аналитические условия	Время удерживания ЖХ/МС (мин.)	ЖХ/МС масс-спектрометрия (m/z)
101		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,16	902 ([M+H] <sup>+</sup> )
102		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси-3-метоксифенил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,17	922 ([M+H] <sup>+</sup> )
103		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(3-фтор-5-метилфенил)-3-(3-изохинолин-6-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	0,96	841 ([M+H] <sup>+</sup> )
104		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метил-индазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,20	875 ([M+H] <sup>+</sup> )

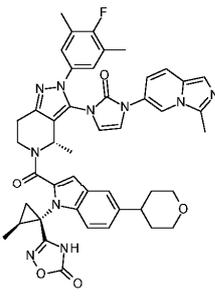
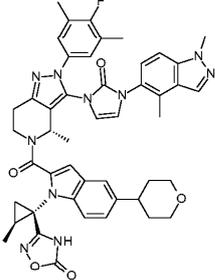
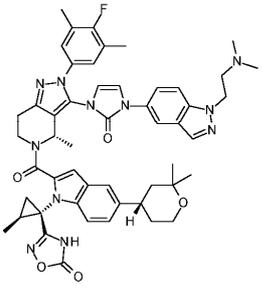
105		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-(1,3-диметил-2-оксоинолин-6-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(3-метилфенил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,16	867 ([M+H] <sup>+</sup> )
106		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	0,86	841 ([M+H] <sup>+</sup> )
107		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метил-2-оксоинолин-6-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,09	871 ([M+H] <sup>+</sup> )
108		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(2-фтор-3-метилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,38	890 ([M+H] <sup>+</sup> )

109		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2- оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,34	841 ([M+H] <sup>+</sup> )
110		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-метилпиразол-3-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,30	820 ([M+H] <sup>+</sup> )
111		3-[(1S,2S)-1-[5-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксипропил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,24	908 ([M+H] <sup>+</sup> )
112		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-3	0,95	826 ([M+H] <sup>+</sup> )

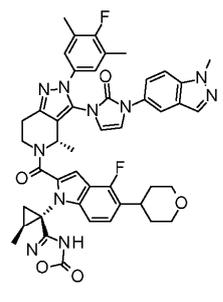
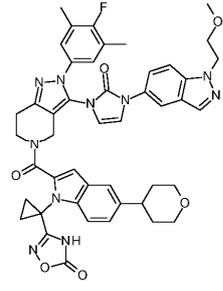
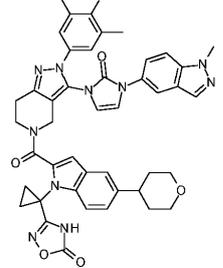
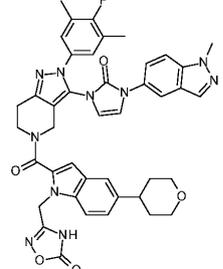
113		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(5-оксаспиро[3,5]нонан-8-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,47	863 ([M+H] <sup>+</sup> )
114		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(оксан-4-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7 дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,07	795 ([M+H] <sup>+</sup> )
115		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-6-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,17	854 ([M+H] <sup>+</sup> )
116		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,39	837 ([M+H] <sup>+</sup> )

117		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-гидроксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,27	867 ([M+H] <sup>+</sup> )
118		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-[4-(оксан-4-ил)фенил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,49	867 ([M+H] <sup>+</sup> )
119		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[1-[(3S)-1-ацетилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,29	934 ([M+H] <sup>+</sup> )
120		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-[1-[2-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]этил]индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,08	992 ([M+H] <sup>+</sup> )

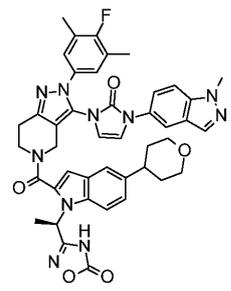
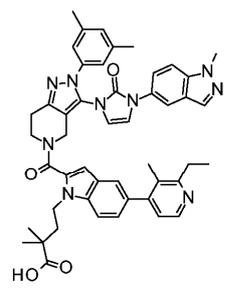
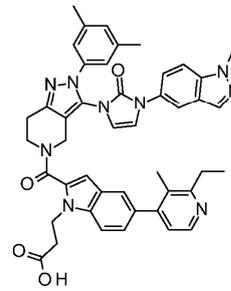
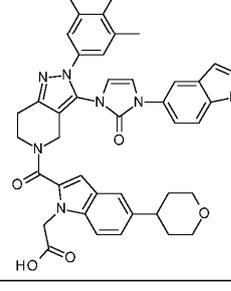
121		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-[3-метил-4-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]фенил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	0,96	973 ([M+H] <sup>+</sup> )
122		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[2-оксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)имидазол-5-ил]имидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(4-оксан-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,45	905 ([M+H] <sup>+</sup> )
123		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,07	837 ([M+H] <sup>+</sup> )

124		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,07	837 ([M+H] <sup>+</sup> )
125		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,4-диметилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] <sup>+</sup> )
126		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,15	922 ([M+H] <sup>+</sup> )

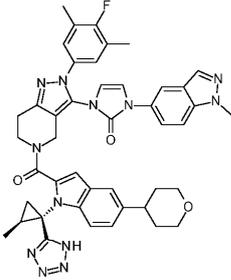
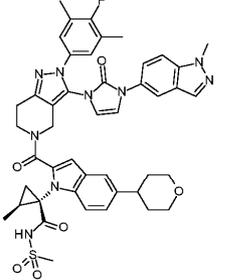
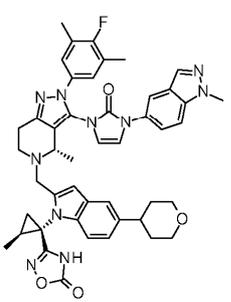
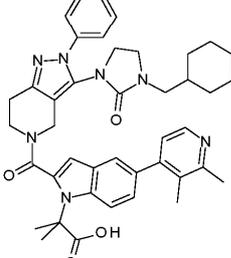
127		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,4-диметилиндазол-5-ил)-2-оксоимдазол-1-ил]-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,44	879 ([M+H] <sup>+</sup> )
128		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимдазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,30	884 ([M+H] <sup>+</sup> )
129		3-[(1S,2S)-1-[6-фтор-2-[[4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимдазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,38	855 ([M+H] <sup>+</sup> )
130		3-[(1S,2S)-1-[3-фтор-2-[[4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимдазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,40	855 ([M+H] <sup>+</sup> )

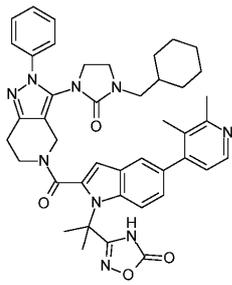
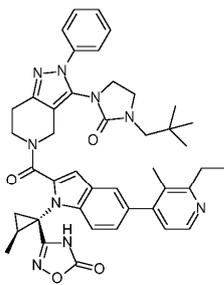
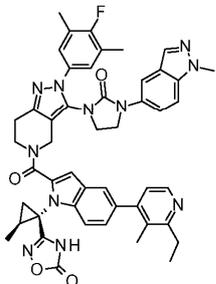
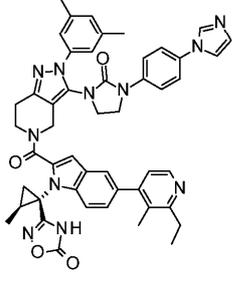
131		3-[(1S,2S)-1-[4-фтор-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,38	855 ([M+H] <sup>+</sup> )
132		3-[1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-[1-(2-метоксиэтил)индазол-5-ил]-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]циклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,28	853 ([M+H] <sup>+</sup> )
133		3-[1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]циклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,26	809 ([M+H] <sup>+</sup> )
134		3-[[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]метил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,18	783 ([M+H] <sup>+</sup> )

135		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-(метоксиметил)циклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,30	853 ([M+H] <sup>+</sup> )
136		3-[(1S,2R)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-(морфолин-4-илметил)циклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он; муравьиная кислота	SMD-TFA05-1	1,04	908 ([M+H] <sup>+</sup> )
137		3-[(2S, 3R)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2,3-диметилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,39	837 ([M+H] <sup>+</sup> )
138		3-[(1R,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]сульфонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	1,28	859 ([M+H] <sup>+</sup> )

139		3-[(1R)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]этил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,28	797 ([M+H] <sup>+</sup> )
140		4-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2,2-диметилбутановая кислота	SMD-FA05-3	0,90	816 ([M+H] <sup>+</sup> )
141		3-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]пропановая кислота	SMD-TFA05-3	1,02	774 ([M+H] <sup>+</sup> )
142		2-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]уксусная кислота	SMD-TFA05-2	1,21	743 ([M+H] <sup>+</sup> )

143		(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропан-1-карбоновая кислота	SMD-TFA05-3	1,08	800 ([M+H] <sup>+</sup> )
144		1-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-5-[5-(оксан-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил]индол-2-карбонил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-он	SMD-TFA05-1	1,10	766 ([M+H] <sup>+</sup> )
145		1-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-5-[1-[(1S,2S)-2-метил-1-(5-сульфанилиден-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]-5-(оксан-4-ил)индол-2-карбонил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-он	SMD-TFA05-2	1,45	839 ([M+H] <sup>+</sup> )
146		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-тиадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,46	839 ([M+H] <sup>+</sup> )

147		1-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-5-[1-[(1S,2S)-2-метил-1-(1H-тетразол-5-ил)циклопропил]-5-(оксан-4-ил)индол-2-карбонил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-(1-метилиндазол-5-ил)имидазол-2-он	SMD-TFA05-2	1,26	807 ([M+H] <sup>+</sup> )
148		(1S,2S)-1-[2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метил-N-метилсульфонилциклопропан-1-карбоновая кислота	SMD-TFA05-1	1,31	860 ([M+H] <sup>+</sup> )
149		3-[(1S,2S)-1-[2-[[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил]метил]-5-(оксан-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-2	1,17	823 ([M+H] <sup>+</sup> )
150		2-[2-[3-(циклогексилметил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-2-фенил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2,3-диметилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилпропановая кислота	SMD-TFA05-3	1,13	714 ([M+H] <sup>+</sup> )

151		3-[2-[2-[3-(циклогексилметил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-2-фенил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2,3-диметилпиридин-4-ил)индол-1-ил] пропан-2-ил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,10	755 ([M+H] <sup>+</sup> )
152		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-(2,2-диметилпропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-2-фенил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,11	754 ([M+H] <sup>+</sup> )
153		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,15	860 ([M+H] <sup>+</sup> )
154		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-имидазол-1-илфенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-1	0,86	854 ([M+H] <sup>+</sup> )

155		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазолдин-1-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,14	842 ([M+H] <sup>+</sup> )
156		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-(5-имидазол-1-ил-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-3	0,79	825 ([M+H] <sup>+</sup> )
157		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-диметилфенил)-3-[N,3-диметил-4-(3-пропан-2-ил)-1,2,4-триазол-4-ил)анилино]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,10	856 ([M+H] <sup>+</sup> )
158		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[N-метил-4-(2-пропан-2-илимидазол-1-ил)анилино]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-TFA05-3	1,05	859 ([M+H] <sup>+</sup> )
159		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-этил-3-метилпиридин-4-ил)-2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[4-(3-пропан-2-ил)-1,2,4-триазол-4-ил)анилино]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он	SMD-FA05-3	0,91	846 ([M+H] <sup>+</sup> )

Пример 160. Получение кристалла гидрата мононатриевой соли соединения 1.

К полученному в примере 1 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилорган-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-ону (соединение 1, 1005,5 мг) добавляли ацетонитрил (3,02 мл) для растворения соединения при комнатной температуре. К раствору добавляли 5M водный раствор гидроксида натрия (0,495 мл) и затравочные кристаллы гидрата натриевой соли соединения 1, и смесь перемешивали при комнатной температуре в тече-

ние 2 ч. Также добавляли трет-бутилметилэфир (3,02 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли трет-бутилметилэфир (9,05 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч с получением кристаллов гидрата натриевой соли указанного в заголовке соединения (1007,0 мг) в виде порошкообразных кристаллов (образец 160a). Следует отметить, что затравочные кристаллы были получены с помощью следующего способа. ДМСО (0,244 мл) и 2М водный раствор гидроксида натрия (0,032 мл) добавляли к соединению 1 (26,9 мг). Данный раствор (0,030 мл) сублимировали при -20°C в течение 2 дней. К полученному сублимированному продукту добавляли ацетонитрил (0,015 мл) и смесь перемешивали встряхиванием при комнатной температуре в течение 2 дней, а затем добавляли трет-бутилметилэфир (0,015 мл), и смесь перемешивали встряхиванием при комнатной температуре в течение 12 дней для получения кристаллов гидрата натриевой соли соединения 1 в виде порошкообразных кристаллов (образец 160b).

Пример 161. Получение кристалла соединения примера 66.

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-[3-(1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он (соединение примера 66, 400,3 мг) суспендировали в этаноле (8,00 мл), к которому добавляли затравочные кристаллы соединения примера 66 и смесь перемешивали при 70°C в течение 5 мин. После перемешивания суспензии при 50°C в течение 1 ч, ее перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре с получением кристаллов (381,1 мг) соединения примера 66 в виде порошкообразных кристаллов (образец 161a). Следует отметить, что затравочные кристаллы были получены с помощью следующего способа.

Пример получения соединения 66 (31,8 мг) суспендировали в этаноле (0,636 мл) и перемешивали при 80°C. После перемешивания суспензии при 40°C в течение 1 ч ее перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч с получением кристаллов (24,2 мг) соединения примера 66 в виде порошкообразных кристаллов (образец 161b).

Пример 162. Получение кристалла гидрата гемикальциевой соли соединения примера 67.

Этанол (5,60 мл) и 2М водный раствор гидроксида натрия (0,75 мл) добавляли к 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-ону (соединение примера 67, 1120 мг), и соединение растворяли при комнатной температуре. К раствору добавляли 1,26М водный раствор ацетата кальция (0,68 мл), затравочные кристаллы гидрата кальциевой соли соединения примера 67 и воду (0,68 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли воду (1,2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли воду (2,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с получением кристаллов гидрата кальциевой соли (973,0 мг) соединения примера 67 в виде порошкообразных кристаллов (образец 162a). Следует отметить, что затравочные кристаллы были получены с помощью следующего способа.

Соединение примера 67 (69,0 мг) растворяли в ДМСО (0,229 мл) и добавляли 1,06М метоксиэтоксид кальция (0,147 мл). Данный раствор (0,015 мл) сублимировали при -20°C в течение 2 дней. К полученному сублимированному продукту, добавляли смесь вода-ацетонитрил (3:1, 0,015 мл) и смесь перемешивали встряхиванием при комнатной температуре в течение 7 дней с получением кристаллов гидрата кальциевой соли соединения примера 67 в виде порошкообразных кристаллов (образец 162b).

Пример 163. Порошковая рентгеновская дифрактометрия.

Кристаллы гидрата натриевой соли (образцы 160a и 160b) соединения 1, полученные в примере 160, кристаллы (образцы 161a и 161b) соединения примера 66, полученные в примере 161, кристаллы гидрата кальциевой соли (образцы 162a и 162b) примера соединения 67, полученное в примере 162, каждые подвергали измерению порошковой рентгеновской дифракции с помощью следующих методик измерения. Результаты демонстрируют фиг. 1-6.

Измерительный прибор: D8 Discover с дифрактометром GADDS CS (Bruker AXS).

Анод: Cu.

Напряжение: 40 кВ Ток: 40 Ма.

Диапазон сканирования: 5-25,3°.

Ширина шага: 0,02°.

Пример 164. Термогравиметрический анализ/дифференциальный термический анализ.

Кристаллы гидрата натриевой соли соединения 1 (образец 160a) и кристаллы гидрата кальциевой соли соединения примера 67 (образец 162a) каждый подвергали термогравиметрическому анализу/дифференциальному термическому анализу с помощью следующего способа измерения. Результаты продемонстрированы на фиг. 7 и 8. Следует обратить внимание, что образец 160a обезвоживали приблизительно при 110°C и при этом не было определено четкой температуры плавления. Кроме того, образец 162a обезвоживали приблизительно при 240°C и при этом не было определено четкой температуры плавления.

Измерительное устройство: EXSTAR TG/DTA6200R (Seiko Instruments Inc. (Текущее название компании: Hitachi High-Tech Science Corporation)).

Диапазон измерения: 30-350°C.

Скорость нагрева: 10°C/мин.

Атмосфера: азот.

Пример 165. Определение воды по методу Карла Фишера.

Уровень содержания воды в кристалле гидрата натриевой соли соединения 1 (образец 160a) и кристалле гидрата кальциевой соли (образец 162a) соединения примера 67 измеряли с использованием кулонометрического влагомера Карла Фишера (Metrohm, 756 KF Coulometer). Результат составил 7,4% для образца 160a и 6,2% для образца 162a. Из результатов примера 164 и примера 165 было подтверждено, что вода, содержащаяся в кристаллах гидрата натриевой соли соединения 1 и кристаллах гидрата кальциевой соли соединения примера 67 в основном представляет собой кристаллическую воду.

Тестовый пример 1. Измерение *in vitro* активации цАМФ сигнала соединения в человеческом GLP1R.

Пептид.

Человеческий GLP-1 (7-37) получали от PEPTIDE INSTITUTE, INC., и растворяли в фосфатно-солевом буферном растворе до 200 мкМ, затем хранили в морозильной камере при -80°C. Клеточная культура.

В эксперименте была использована стабильно экспрессирующая клеточная линия человеческого GLP1R (hGLP1R-HEK293). Клетки культивировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Sigma-Aldrich), 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицин сульфата (Gibco), и 500 мкг/мл генетицина (Gibco), во влажной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, при 37°C. Анализ на основе цАМФ.

hGLP1R-HEK293 высевали в 96-луночные планшеты 2,0×10<sup>4</sup> клеток на лунку и культивировали в течение ночи. На следующий день среду для культивирования клеток меняли на 50 мкл среды А (DMEM, 20мМ HEPES, 0,05% BSA, 0,5мМ 3-изобутил-1-метилксантин) и клетки инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Затем добавляли 50 мкл среды В (DMEM, 20мМ HEPES, 0,05% BSA, 0,5мМ 3-изобутил-1-метилксантин), содержащей GLP-1 или соединение, и клетки инкубировали при 37°C в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли 100 мкл буфера для лизис анализа (Applied Bioscience), и клетки инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Концентрацию цАМФ определяли количественно с использованием набора цАМФ HiRange (Cisbio Bioassays). Расчет EC<sub>50</sub>.

Установив концентрацию цАМФ, когда человеческий GLP-1 (7-37) приводился в действие при концентрации от 1нМ до 100%, концентрацию цАМФ в каждой лунке переводили в скорость реакции (%). С помощью четырехпараметрического логистического регрессионного анализа, проведенного XLfit (версия 5.4.0.8), были построены кривые дозовой зависимости для каждого соединения примера, и была рассчитана половина максимальных (50%) эффективных концентраций (EC<sub>50</sub>). Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3  
 ЕС<sub>50</sub> каждого соединения примера

Пример №	ЕС <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	ЕС <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	ЕС <sub>50</sub> (нМ)
1	8,8	28	1,9	55	3,7
2	5,6	29	1,4	56	3,4
3	6,1	30	1,4	57	8,1
4	12	31	0,74	58	7,6
5	6,1	32	0,94	59	1,5
6	2,9	33	1,6	60	4,9
7	3,2	34	3,0	61	1,6
8	2,5	35	3,2	62	1,1
9	1,8	36	2,1	63	1,1
10	2,8	37	2,5	64	2,0
11	1,1	38	1,7	65	3,5
12	2,7	39	1,0	66	0,81
13	3,7	40	2,2	67	1,2
14	2,3	41	2,4	68	1,8
15	2,2	42	1,9	69	2,8
16	0,51	43	1,5	70	1,5
17	1,0	44	1,5	71	1,3
18	1,3	45	1,6	72	2,3
19	1,3	46	3,3	73	2,5
20	1,9	47	2,0	74	6,2
21	1,6	48	3,0	75	6,2
22	2,3	49	3,8	76	2,4
23	1,8	50	2,9	77	1,4
24	2,5	51	8,7	78	3,6
25	4,0	52	6,7	79	2,4
26	0,77	53	2,9	80	2,4
27	2,3	54	3,9		

Тестовый пример 2. Стимулирующее действие на секрецию инсулина и снижения уровня глюкозы в крови.

Раствор соединения примера 67 (состав растворителя: ПЭГ400 (10% по объему): пропиленгликоль (10% по объему): 100мМ буфера глицин-NaOH, pH 9,0 (80% по объему)) вводили внутривенно самцу яванского макака под наркозом непрерывно в течение 40 мин, и достигали стационарной концентрации лекарственного средства в плазме 0,94, 1,6 или 4,8 нмоль/л. Таким же образом вводили раствор эксенатида (растворитель: Tween 0,05%/PBS(-)), который является контрольным лекарственным средством, и достигали стационарной концентрации лекарственного средства в плазме 9,2 или 23,9 пмоль/л. Контрольной группе с носителем, вводили растворитель соединения примера 67. Затем внутривенно вводили 50% раствор глюкозы (масса вводимой глюкозы макаке составляет: 0,5 г/кг) и каждые 5 или 10 мин собирали образец крови для измерения концентрации инсулина и глюкозы в плазме. Площадь под кривой была рассчитана по определению зависимости каждого параметра после введения лекарственного средства от времени для оценки стимулирующего действия на секрецию инсулина и снижение уровня глюкозы в крови.

В группе, которой вводили соединение примера 67, увеличение площади под кривой инсулина (фиг. 9) и уменьшение площади под кривой глюкозы в плазме (фиг. 10) дозозависимым образом, наблюдалось при стационарной концентрации в плазме от 0,94 до 4,8 нмоль/л. Аналогичное увеличение площади под кривой инсулина (фиг. 9) и уменьшение площади под кривой глюкозы в плазме (фиг. 10) наблюдалось в группе, получавшей эксенатид (контрольное лекарственное средство) при стационарной концентрации в плазме крови от 9,2 до 23,9 пмоль/л при непрерывном внутривенном введении. Следует отметить, что концентрация 9,2 пмоль/л (38,5 пг/мл) эксенатида была близка к нижнему пределу диапазона терапевтических концентраций (50-350 пг/мл) эксенатида у больных диабетом людей (форма введения лекарствен-

ного средства, Баета подкожная инъекция 5 мкг, шприц-ручка 300, Баета, подкожная инъекция 10 мкг, шприц-ручка 300, сентябрь 2016 г. (пересмотренная версия 9)). Данный результат указывает на то, что соединение примера 67 проявляет стимулирующее действие на секрецию инсулина и снижение уровня глюкозы в крови, эквивалентное эксенатиду, при концентрации в плазме 1,6 нмоль/л или выше.

Тестовый пример 3. Анорексигенное действие.

Соединение примера 67 перорально вводили самцу яванского макака в течение 5 дней подряд, и его воздействие на прием пищи в течение 90 мин оценивали каждый день через 3 ч после введения. Таким же образом вводили подкожно в течение 5 дней подряд эксенатид, который является контрольным лекарственным средством, и его влияние на потребление пищи в течение 90 мин оценивали через 30 мин после введения. Контрольной группе, получающей носитель, вводили оба растворителя для перорального введения соединения примера 67 (ДМСО (10% об.): Кремофор EL (10% об.): ПЭГ 400 (15% об.): 100 мМ буфера глицин-NaOH, pH 10 (65% об.), 1 мл/кг) и растворитель для подкожного введения эксенатида (0,05% мас./об. Твин/PBS (-), 0,1 мл/кг). В то же время растворитель для подкожного введения дополнительно вводили группе, получавшей соединение примера 67 (концентрация вводимого лекарственного средства, 0,05 или 0,1 мг/мл), и растворитель для перорального введения дополнительно вводили группе, получавшей эксенатид (концентрация вводимого лекарственного средства, 3 или 6 мкг/мл).

Соединение примера 67 приводило к уменьшению потребления пищи дозозависимым способом (фиг. 11А). Степень подавления была почти эквивалентна контрольному лекарственному средству эксенатида (фиг. 11В). Концентрация лекарственного средства в плазме (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка) сразу после измерения потребления пищи в каждой группе составляла  $8,0 \pm 1,0$  нМ (группа 0,05 мг/кг) и  $16,3 \pm 2,3$  нМ (группа 0,1 мг/кг) для группы, получавшей соединение примера 67, и  $91 \pm 8,5$  пМ (группа 0,3 мкг/кг) и  $199 \pm 13,1$  пМ (группа 0,6 мкг/кг) в группе, получавшей эксенатид.

Тестовый пример 4. Фармакокинетика соединений.

После перорального введения (введения через желудочный зонд с использованием желудочного катетера) суспензии кристаллов гидрата кальциевой соли (образец 162а) (дозировка: 0,05, 0,15, 0,45 и 1,35 мг/кг), полученной из соединения примера 67, полученного в примере 162, самцу яванского макака ( $n=2$  для каждой дозы), последовательно собирали кровь из вены для получения плазмы. Концентрации лекарственного средства в плазме определяли методом жидкостной хроматографии с тандем-масс-спектрометрией. Нижний предел количественного определения составлял 0,3 нг/мл. Временная зависимость концентрации в плазме для лекарственного средства показан на фиг. 12, а время достижения максимальной концентрации лекарственного средства в плазме ( $T_{max}$ ), максимальной концентрации лекарственного средства в плазме ( $C_{max}$ ) и площади под кривой "концентрация в плазме-время" лекарственного средства до 24 ч после введения ( $AUC_{0-24 ч}$ ) проиллюстрированы в табл. 4.

Во всех дозировках концентрация лекарственного средства в плазме достигала  $C_{max}$  через 2 ч после перорального введения, а затем уменьшалась в подобной временной зависимости. Увеличение содержания лекарственного вещества в плазме крови в дозировках 0,05, 0,15, 0,45 и 1,35 мг/кг (соотношение дозировки: 1:3:9:27) было практически пропорционально увеличению дозировки (соотношение  $C_{max}$ : 1,0:4,3:6,7:31, соотношение  $AUC_{0-24 ч}$ : 1,0:5,7:8,8:44). Было показано, что данное вещество всасывается и выводится кишечным трактом в пропорциональной зависимости от дозы.

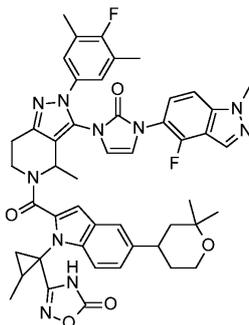
Таблица 4

$T_{max}$ ,  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24 ч}$  после перорального введения данного вещества самцу яванского макака

Доза		$T_{max}$ (ч)	$C_{max}$		$AUC_{0-24 ч}$	
(мг/кг)	(Соотношение)		(нг/мл)	(Соотношение)	(нг·ч/мл)	(Соотношение)
0.05	1.0	2.0	4.78	1.0	23.7	1.0
0.15	3.0	2.0	20.7	4.3	135	5.7
0.45	9.0	2.0	32.0	6.7	208	8.8
1.35	27	2.0	148	31	1040	44

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

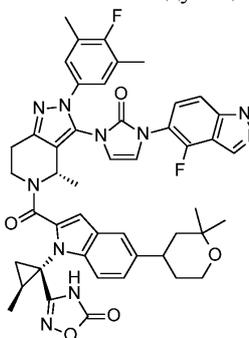
## 1. Соединение формулы



его соль или сольват либо соединения, либо соли соединения.

2. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-диметилоксан-4-ил]-2-[(4S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-[3-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)-2-оксоимидазол-1-ил]-4-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индол-1-ил]-2-метилциклопропил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п.1, его соль или его сольват следующей формулы:

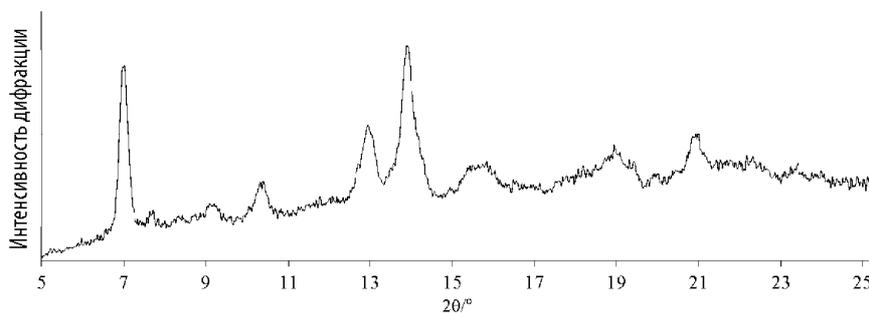


4. Гидрат гемикальциевой соли соединения по любому из пп.1-3.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-4, его соль или сольват либо соединения, либо соли соединения в качестве действующего вещества, и вспомогательное вещество.

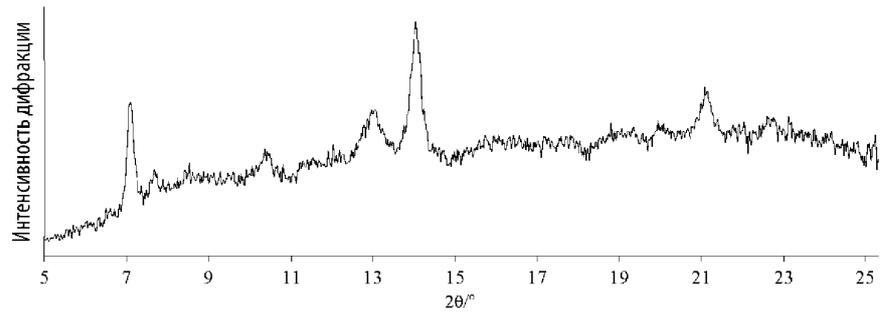
6. Способ лечения или профилактики инсулиннезависимого сахарного диабета (диабет типа 2) или ожирения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ содержит введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4, его соли или сольвата либо соединения, либо соли соединения.

## Образец 160а



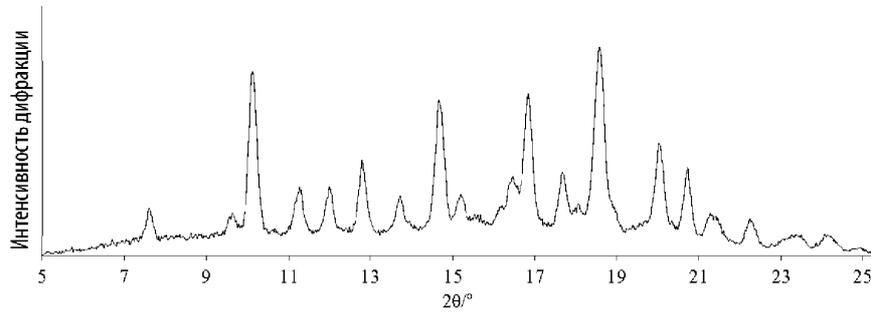
Фиг. 1

Образец 160b



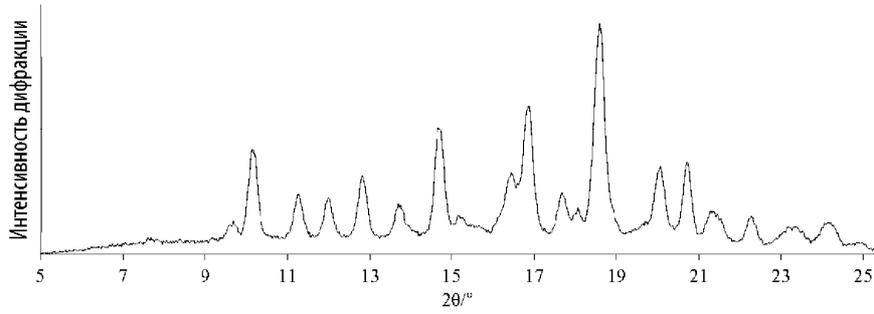
Фиг. 2

Образец 161a



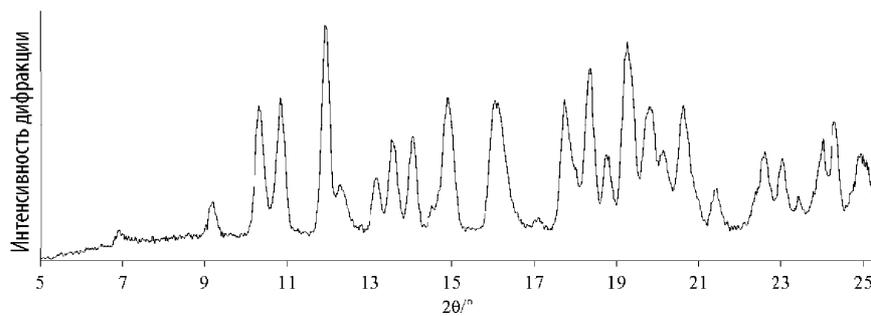
Фиг. 3

Образец 161b



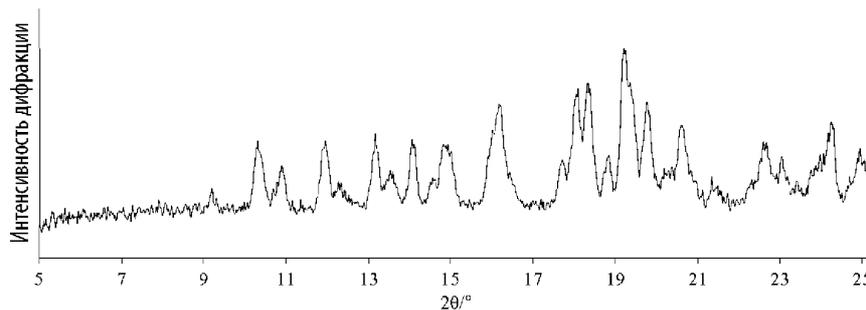
Фиг. 4

Образец 162a



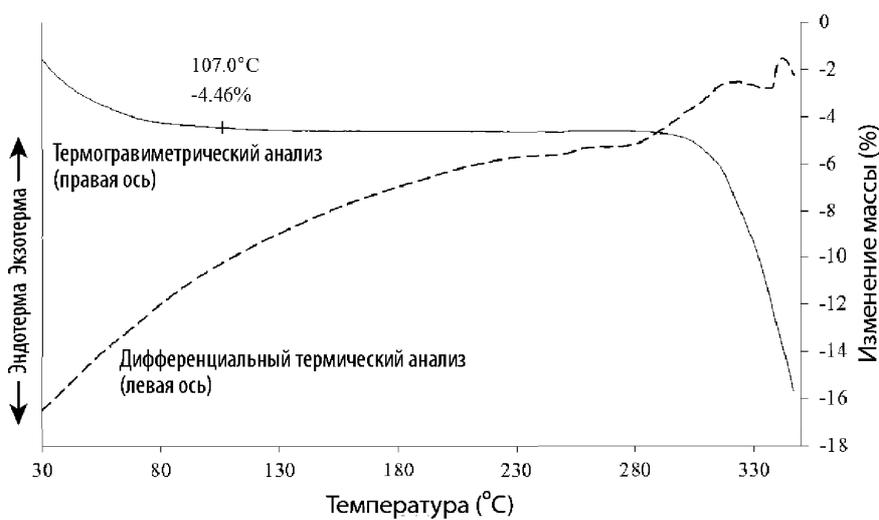
Фиг. 5

Образец 162b



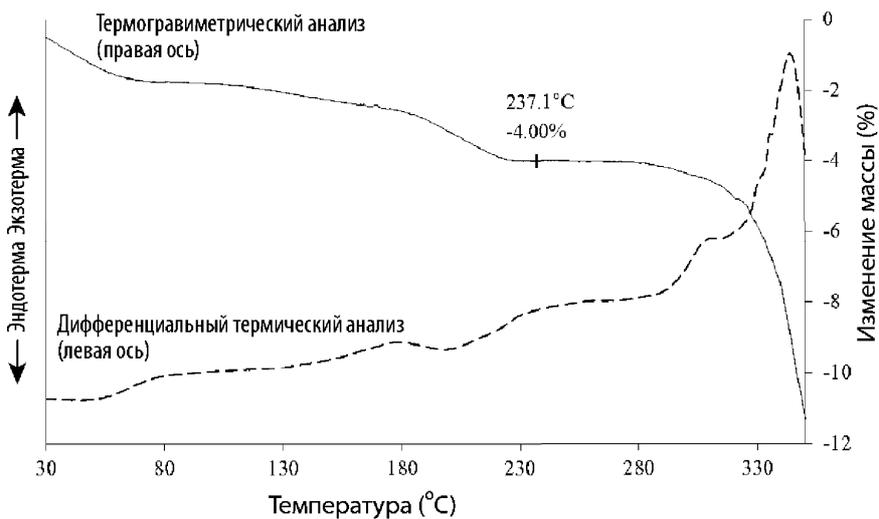
Фиг. 6

Образец 160a

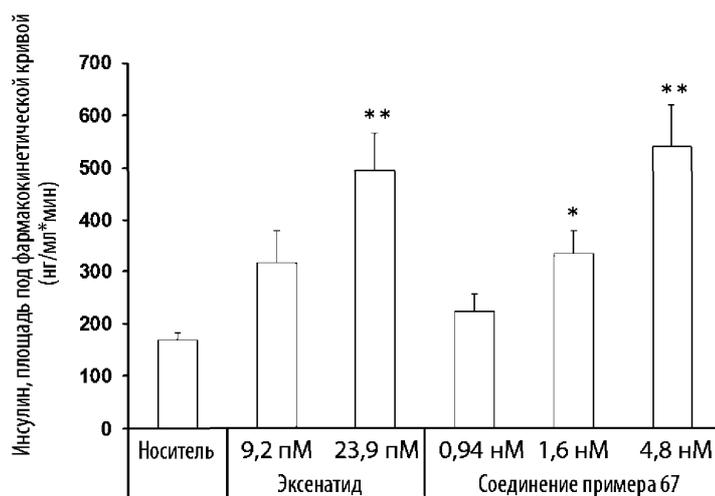


Фиг. 7

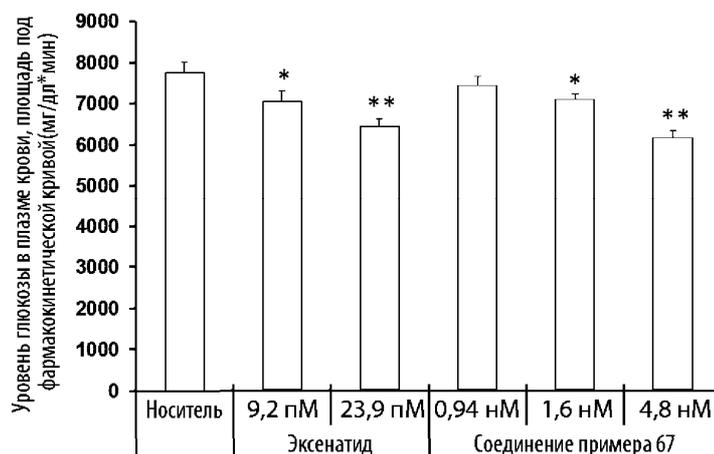
Образец 162a



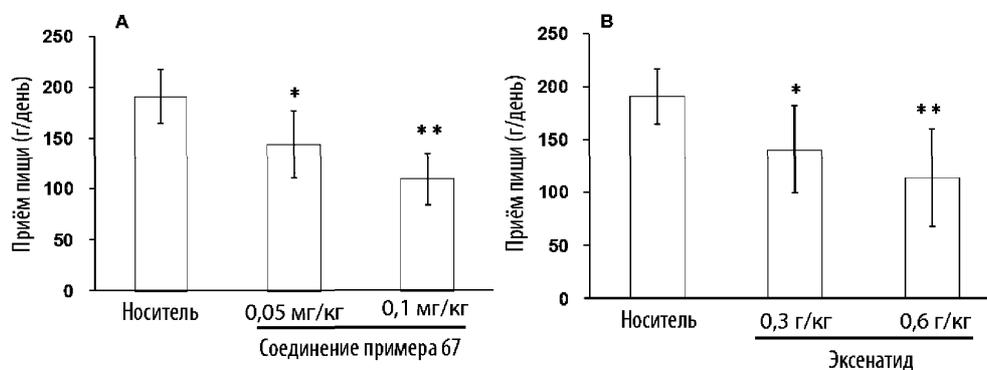
Фиг. 8

Среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка

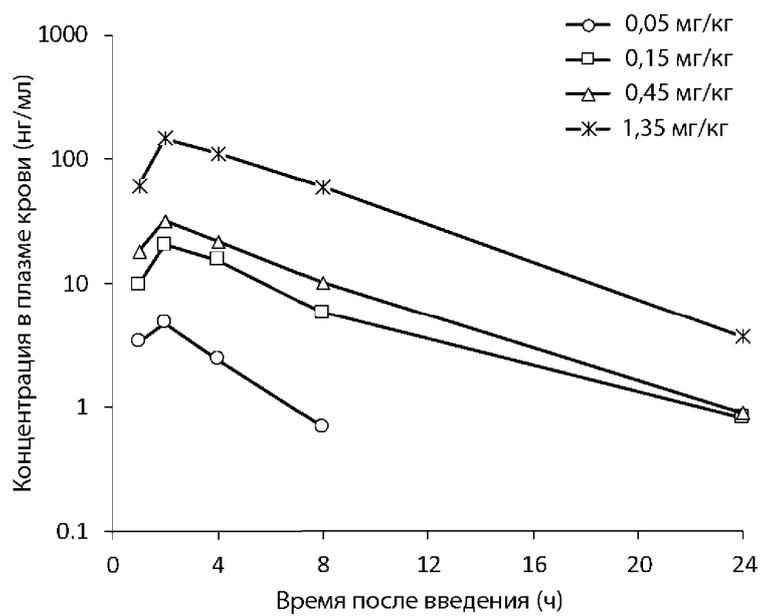
Фиг. 9

Среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка

Фиг. 10

Среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка

Фиг. 11



Фиг. 12



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2